

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日

2003年5月22日 (22.05.2003)

PCT

(18) 国際公開番号

WO 03/042181 A1

(31) 国際特許分類: C07D 223/16, 401/12, 401/14, 403/10, 403/12, 403/14, 409/14, 417/14, 401/06, 403/06, 405/14, A61K 31/55, A61P 7/12, 13/00, 43/00

つくば市 御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP); 西藤 錠 (SAITO,H.Chikashii) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/11842

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI,Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002年11月13日 (13.11.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, ME, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願 2001-350909

2001年11月16日 (16.11.2001) JP
特願2002-252931 2002年8月30日 (30.08.2002) JP

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(70) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都 中央区 日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

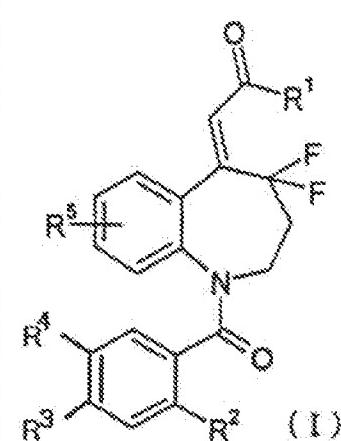
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 古塙 寿之 (KOSHIO,Hiroaki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 塚本 一成 (TSUKAMOTO,Isshii) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 意持 孝博 (KURAMOCHI,Takahiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 赤松 清二郎 (AKAMATSU,Seijiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドブック」を参照。

(54) TRIG: 4,4-DIFLUORO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-5H-1-BENZAZEPINE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩

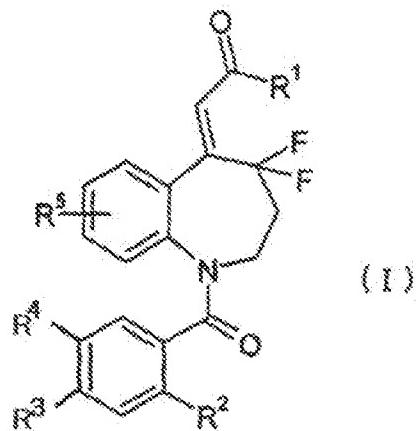


(87) Abstract: 4,4-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepine derivatives represented by the general formula (I), which have excellent arginine vasopressin V₂ activity and are useful in the treatment of central diabetes insipidus and/or night polyuria: (I) wherein R¹ is -OR, -O-lower alkyl, or optionally substituted amino; R² is lower alkyl which may be substituted with one or more halogen atoms, or halogeno; one of R³ and R⁴ is -H, lower alkyl, or halogeno, and the other is optionally substituted nonaromatic cyclic amino or optionally substituted aromatic cyclic amino; and R⁵ is -H, lower alkyl, or halogeno.

WO 03/042181 A1

(57) 製約:

優れたアルギニンバソプレシンV₁作用を有し、中枢性尿崩症及び／又は夜間頻尿の処置に用いることができる一般式（I）で示される4,4'-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体を提供する。



〔式中の記号は以下の意味を示す。〕

R¹: -OH、-O-低級アルキル、又は置換されていてもよいアミノ。

R²: 1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、又はハロゲン。

R³、R⁴: 一方が、-H、低級アルキル、又はハロゲン。他方が、置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基、又は置換されていてもよい芳香族環状アミノ基。

R⁵: -H、低級アルキル、又はハロゲン。]

明細書

4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、殊に中枢性尿崩症、夜間頻尿治療薬として有用な新規 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

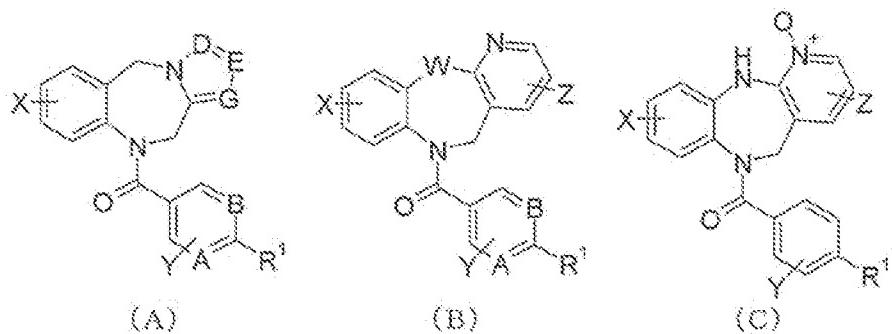
アルギニンバソプレシン (AVP) は、視床下部一下垂体系にて生合成・分泌される 9 個のアミノ酸からなるペプチドである。AVP の受容体は、 V_{1a} 、 V_{1b} 及び V_2 の 3 種類のサブタイプに分類され、末梢における AVP の主な薬理作用には V_{1a} 受容体を介する血管収縮作用と、 V_2 受容体を介する抗利尿作用が知られている。 V_2 受容体を選択的に刺激する薬剤としてはペプチドであるデスモプレシン (AVP の 1 位のシステインのアミノ基を削除し、8 位のアルギニンを γ -型に変換したもの) が合成されており、中枢性尿崩症の治療に用いられている（日本内分泌学会雑誌, 54, 676-691, 1978）。しかしながら、デスモプレシンの経口剤は生物学的利用率が非常に低く、効果を得るために高い用量が必要である。このため、デスモプレシン製剤は高価であり、また個体間の吸収のばらつきに基づく副作用の発生がしばしば認められる。従って、 V_2 受容体を選択的に刺激する、生物学的利用率の高い非ペプチド性の抗利尿薬の開発が期待されている。

一方、医療の多様化、高齢化に伴い、薬物が単独で使用されることの方が稀となり、多くの場合は複数の薬物が同時に、あるいは時間をずらして投与されている。これは AVP を刺激する薬剤の分野でも同様である。薬物は、肝臓にお

いて薬物代謝酵素の作用を受けて不活性化され、代謝産物へと変換されるが、この薬物代謝酵素の中でも最も重要であるのがチトクローム P450 (CYP) である。CYP には多数の分子種が存在するが、同じ分子種の CYP により代謝される複数の薬物がその代謝酵素上で競合すると、その薬物の CYP への親和性により異なるもの。何らかの代謝阻害を受けることが考えられる。その結果、血中濃度上昇や血中半減期延長等の薬物相互作用が発現する。

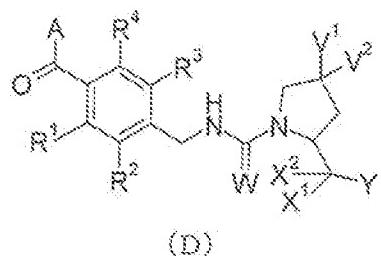
このような薬物相互作用は、相加作用、相乗作用を意図して使用される場合を除き好ましくない作用であり、予期せぬ副作用を呈する場合がある。従って、CYP に対する親和性が低く、薬物相互作用の懸念の小さい医薬の創製が望まれている。

従来、 V_2 受容体を選択的に刺激する抗利尿作用を示す非ペプチド性化合物としては、国際公開第 WO 99/06409 号、同第 WO 99/06403 号、同第 WO 00/46224 号に一般式 (A)、一般式 (B) 又は一般式 (C) で示される 3 環性化合物が記載されている。



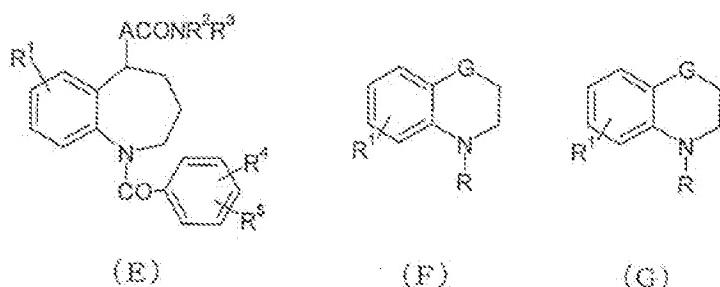
(式中の記号は、該公報参照)

また、同第 WO 01/49682 号には、一般式 (D) で示される縮合アゼビン誘導体が記載されている。



(⁶中の記号は、該公報参照)

また、同第 WO 97/22591 号及び日本国特許第 2926335 号公報には一般式 (E) で示されるベンゾアゼピン誘導体が、日本国特許第 3215910 号公報、日本国特許出願公開特開平 11-349570 号公報及び同特開 2000-351768 号公報には、一般式 (F) 又は一般式 (G) で示されるベンゾヘテロ環化合物が記載されている。



(式中の記号は、前回報参照)

しかし、いずれの公報にも 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体に関する開示は一切ない。

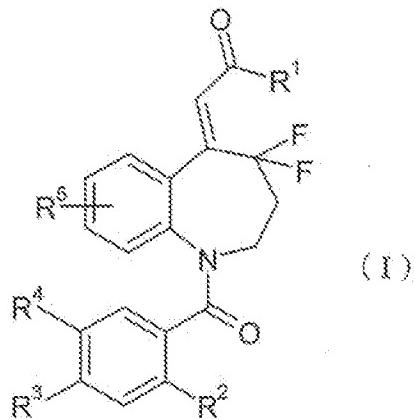
また、4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体に関しては、国際公開第WO 95/06035号、同第WO 98/39325号、日本国特許出願公開特開平9-221475号公報にそれぞれ記載があり、AVP受容体又はオキシトシン受容体に対する拮抗作用を有する化合物についての開示はあるが、いずれも V_1 受容体作動作用並びに中枢性尿崩症及び夜間頻尿に関しては一切の記載がない。

このような状況下、中枢性尿崩症及び／又は夜間頻尿の治療を目的とした生物学的利用率の高い非ペプチド性の抗利尿薬の開発が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、中枢性尿崩症及び/又は夜間頻尿に対する有効性が期待できるV₂受容体アゴニスト作用を有する化合物について観察研究したところ、新規な4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン誘導体が優れた該効果を有することを見出し、本発明を完成させた。さらに、本発明化合物が、従来知られていたV₂受容体アゴニスト作用を有するベンゾアゼビン誘導体に比べ、薬物代謝酵素CYP3A4及びCYP2C9に対する阻害作用が極めて低いことを見出し、本発明を完成させたものである。

即ち、本発明によれば、中枢性尿崩症及び/又は夜間頻尿治療薬として有用な下記一般式(I)で示される、新規な4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン誘導体又はその製薬学的に許容される塩；及びこれらの化合物のいずれかを有効成分とする医薬；特に中枢性尿崩症治療剤又は夜間頻尿治療剤である医薬、アルギニンバゾプレシンV₂受容体作動薬である医薬が提供される。



[式中の記号は以下の意味を示す。

R¹：-OH、-O-低級アルキル、又は置換されていてよいアミノ。

R²：1つ以上のハロゲンで置換されていてよい低級アルキル、又はハロゲン。

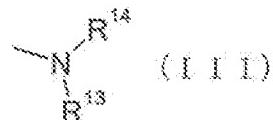
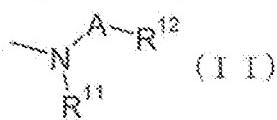
R³、R⁴：一方が、-H、低級アルキル、又はハロゲン。他方が、置換されていて

もよい非芳香族環状アミノ基、又は置換されていてもよい芳香族環状アミノ基。

R⁵: -H、低級アルキル、又はハロゲン。]

本発明化合物は、置換されたメチリデン基が置換したベンゾアゼピン環炭素原子に隣接する環炭素原子にジフルオロ基を有する点に化学構造上の特徴を有する。本発明化合物は、ジフルオロ基を有することによりカルボニル基と共に共役した二重結合が異性化することなく、生体内においても十分な安定性を有する。

これらの化合物のうち、好ましくは、R¹ が一般式 (II) で示される基、又は一般式 (III) で示される基である、上記一般式 (I) で示される新規な4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。



[式中の記号は以下の意味を示す。

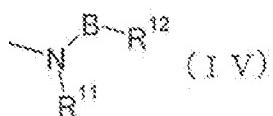
A: 単結合、低級アルキレン、又は低級アルキレン-C(=O)-。

R¹¹: -OH、-O-低級アルキル、-CO₂H、-CO₂-低級アルキル、及び1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、又は-H。

R¹²: (1) A が単結合、又は低級アルキレンを示すとき、
それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、若しくは非芳香族ヘテロ環、あるいは-H、-OH、-O-低級アルキル、-CO₂H、-CO₂-低級アルキル、又は1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル。

(2) A が低級アルキレン-C(=O)-を示すとき、

式 (III) で示される基、又は式 (IV) で示される基。



B： 単結合、又は低級アルキレン。

R^{13} 、 R^{14} ： 隣接する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基。]

これらの化合物の中でも、より好ましくは、 R^1 が一般式 (I I) で示される基、又は一般式 (I I I) で示される基である、上記一般式 (I) で示される新規な 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

さらに好ましくは、 R^1 が一般式 (I I) で示される基、又は一般式 (I I I) で示される基であり； R^3 が置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基、又は置換されていてもよい芳香族環状アミノ基であり； R^4 が-H、低級アルキル、又はハロゲンであり； R^5 が-H である、上記一般式 (I) で示される新規な 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

特に好ましくは、 R^1 が一般式 (I I) で示される基、又は一般式 (I I I) で示される基であり； R^3 が置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基、又は置換されていてもよい芳香族環状アミノ基であり； R^4 が-H であり； R^5 が-H である上記一般式 (I) で示される、新規な 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、

最も好ましくは、 R^1 が一般式 (I I) で示される基、又は一般式 (I I I) で示される基であり； R^3 がメチルピラゾリル、ピロリジニル又はメチルピロリジニルであり； R^4 が-H であり； R^5 が-H である、上記一般式 (I) で示される新規な 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン誘導体又はその製薬学的に許容される塩であり、

その中でも特に好ましいのは、化合物群 A 及び化合物群 B より選択される化合物又はその製薬学的に許容される塩であり、さらに好ましくは化合物群 A より選択される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

ここで、化合物群 A とは、

- (2Z)-2-[1-(2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]N-(ピリジン-2-イルメチル)アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-[1-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]アセトアミド；
- (2Z)-2-[4,4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-[4,4-ジフルオロ-1-[4-(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]アセトアミド；
- (2Z)-2-[4,4-ジフルオロ-1-[4-(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-[4,4-ジフルオロ-1-[4-(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]アセトアミド；
- (2Z)-2-[4,4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド；

§

- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-(1-{2-クロロ-4-[*(3R)*-3-メチルピロリジン-1-イル]ベンゾイル}-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-(1-{2-クロロ-4-[*(3S)*-3-メチルピロリジン-1-イル]ベンゾイル}-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)アセトアミド；
- (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-(1-[4-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)アセトアミド；及び、
- (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
- からなる群であり、化合物群Bとは、
- (2Z)-2-{1-{2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル}-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アセトアミド；
- (2Z)-2-{1-{2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル}-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アセトアミド；
- (2Z)-2-{1-{2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル}-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-[(6-メチルピリジン-2-イル)メチル]アセトアミド；
- 3-[(2Z)-2-{1-{2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル}-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-[(6-メチルピリジン-2-イル)メチル]アセトアミド；

ルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセチル)アミノ]ベンズアミド;

4-[(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセチル)アミノ]ベンズアミド;

4-[(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセチル)アミノ]メチル]ベンズアミド;

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-[3-(メトキシメチル)フェニル]アセトアミド;

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アセトアミド;

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-[3-(メチルスルホニル)フェニル]アセトアミド;

(2Z)-N-(3-アセチルフェニル)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリден}アセトアミド;

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-(3-メチルフェニル)アセトアミド;

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-(3-フルオロ

フェニル)アセトアミド；

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アセトアミド；

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アセトアミド；

1-((2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセチル)ビペリジン-3-カルボキサミド；

(2Z)-N-[4-(アミノフルホニル)ベンジル]-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；

(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-ヒドロキシクロヘキシル)アセトアミド；

(2Z)-N-[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；

3-{3-[(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセチル]アミノ}フェニルプロパンアミド；

(2E)-3-{3-[(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセチル]アミノ}フェニルアクリルアミド；

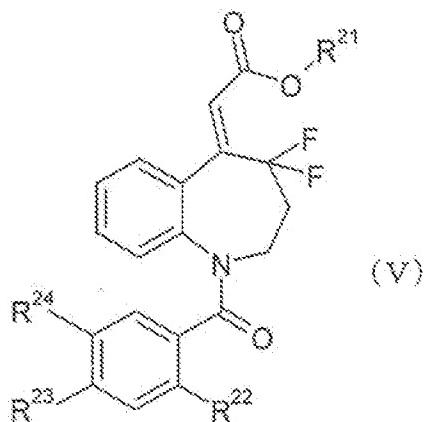
- (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-オキソピロリジン-3-イル)アセトアミド；
- (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)アセトアミド；
- 3-((2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン)アセチル)アミノ]N-メチルベンズアミド；
- (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-[ビドロキシメチル]ビペリジン-1-イル]2-オキソエチル)アセトアミド；
- (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-[ビドロキシメチル]ビペリジン-1-イル]2-オキソエチル)アセトアミド；
- (2Z)-N-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；
- (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-オキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)アセトアミド；
- (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセトアミド；
- (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオ

- ロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
 (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-エチル-3-メチルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
 (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチルイル)-2-{1-[2-クロロ-4-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
 (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチルイル)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
 (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド；
 (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
 (2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-エチル-3-メチルピロリジン-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
 (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル}-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド；
 (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル}-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセトアミド；
 (2Z)-2-{1-[2-クロロ-5-フルオロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]

ル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)アセトアミド；及び、
(2Z)-2-[1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]アセトアミド；

からなる群である。

さらに、本発明によれば、中枢性尿崩症及び／又は夜間頻尿治療薬として有用な、上記一般式（I）で示される新規な4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を製造するに当たって有用な中間体となりうる、一般式（V）で示される4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が提供される。



〔式中の記号は以下の意味を示す。〕

R²¹：低級アルキル。

R²²：クロロ又はトリフルオロメチル。

R²³、R²⁴：一方が、H。他方が、保護されていてもよいヒドラジノ基。〕

なお、R²¹において、好ましくはメチル又はエチルであり、さらに好ましくはメチルである。

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「低級アルキル」とは、C₁₋₆の直鎖又は分枝状の炭素鎖の1価基を意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル、又はイソプロピル、tert-ブチル等のこれらの構造異性体であり、好ましくはC₁₋₃アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

「低級アルケニル」とは、C₂₋₆の直鎖又は分枝状の不飽和結合を有する炭素鎖の1価基を意味し、具体的には例えば、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ヘキセニル若しくは3-ヘキセニル、又は2-メチルアリル等のこれらの構造異性体であり、好ましくはビニル、アリルである。

「低級アルキレン」とは、C₁₋₆の直鎖又は分枝状の炭素鎖の2価基を意味し、具体的には例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、メチルメチレン、メチルエチレン、ジメチルメチレン等が挙げられる。

「シクロアルキル」とは、部分的に不飽和結合を有していてもよいC₃₋₈の非芳香族の炭化水素環の1価基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロオクタンジエニル等が挙げられる。

「アリール」とは、単環乃至3環のC₆₋₁₄の芳香族の炭化水素環の1価基を意味し、具体的には例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

「芳香族ヘテロ環」とは、単環乃至3環の窒素、酸素、硫黄等のヘテロ原子を有する芳香環の1価基を意味し、具体的には例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ベンズイミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、ビロリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、キノリル、インチアゾリ

ル、イソオキサゾリル、イミダゾリル等が挙げられ、好ましくはピリジルである。

「非芳香族ヘテロ環」とは、部分的に不飽和結合を有していてもよく、アリール若しくは芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい窒素、酸素、硫黄等のヘテロ原子を有する 5 乃至 7 員環の 1 酯基を意味し、具体的には例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジニル、ビペラジニル、アゼビニル、モルホニル、チオモルホニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル等が挙げられ、好ましくはピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニルである。

「芳香族環状アミノ基」とは、窒素、酸素、硫黄を含んでいてもよい 5 乃至 7 員環の芳香族の環状アミンの 1 酯基を意味し、具体的には例えば、ベンズイミダゾリル、インドリル、ピラゾリル、イングゾリル、ピコリル、イミダゾリル等が挙げられ、好ましくはピラゾリルである。

「非芳香族環状アミノ基」とは、部分的に不飽和結合を有していてもよく、窒素、酸素、硫黄を含んでいてもよい 3 乃至 10 員環の非芳香族の環状アミン、好ましくは 5 乃至 7 員環の非芳香族の環状アミンの 1 酯基を意味し、具体的には例えば、ピロリジニル、ビペリジニル、アゼビニル、モルホニル、チオモルホニル、ビペラジニル、ピラゾリジニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロピコリル、ピコリニル、ジヒドロピコリニル等が挙げられ、好ましくはピロリジニル、ビペリジニル、ジヒドロピコリルである。

「ハロゲン」とは、ハロゲン原子の 1 酯基を意味し、具体的には例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等が挙げられる。

本明細書において、「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に 1 つ以上の置換基を有していてもよい。

R^1 における「置換されていてもよいアミノ」とは、具体的には、上記一般式(I I)及び(I I I)で示される基を挙げることができる。

R^{12} における「それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、若しくは非芳香族ヘテロ環」、並びに R^{13} 、 R^{14} 、 R^3 、 R^4 における「置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基」「置換されていてもよい芳香族環状アミノ基」において許容される置換基としては、以下の(a)乃至(h)に示される基が挙げられる。なお、 R^A は、-OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。

- (a) ハロゲン；
- (b) -OH、-O-R^A、-O-アリール、-OCO-R^A、オキソ(=O)；
- (c) -SH、-S-R^A、-S-アリール、-SO-R^A、-SO-アリール、-SO₂-R^A、-SO₂-アリール、1つ又は2つのR^Aで置換されていてもよいスルファモイル；
- (d) 1つ又は2つのR^Aで置換されていてもよいアミノ、-NHCO-R^A、-NHCO-アリール、-NHSO₂-R^A、-NHSO₂-アリール、ニトロ；
- (e) -CHO、-CO-R^A、-CO₂H、-CO₂-R^A、1つ又は2つのR^Aで置換されていてもよいカルバモイル、シアノ；
- (f) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環、ハロゲン及びR^Aからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはシクロアルキル；
- (g) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていても

よいアミノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環、ハロゲン及びR^Aからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環；

(h) 上記(a)乃至(g)に示される置換基より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくは低級アルケニル。

R²³及びR²⁴における「保護されていてもよいヒドラジノ基」において許容される保護基としては、アミノ基の保護基として通常用いられる保護基であればいずれでもよく、グリーン(Greene)及びウツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」を参照することができる。具体的には例えば、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタルイミドが挙げられ、好ましくは、tert-ブチルオキシカルボニルである。

一般式(I)で示される本発明の化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含有される。

また、本発明の化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、溜石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、

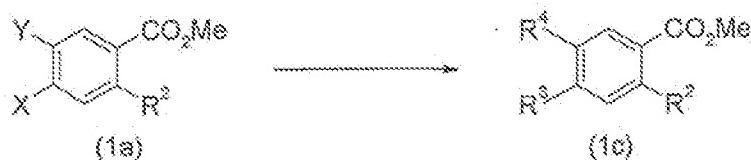
メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式（I）を有する化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5; 2157-2161, 1985.に記載されている基や、廣川書店 1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計 163-198 ページに記載されている基が挙げられる。

卷之三

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかし後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基などを挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

— 10 —

(三一五)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記の意味を示し、X及びYの一方が-H、低級アルキル

又はハロゲンを示し、他方が脱離基又はアミノ基を示す。以下同様。)

本工程は、化合物 (1a) の脱離基 X 又は Y を置換されていてもよい非芳香族環状アミン若しくは芳香族環状アミン (「(1b)」) で置換し、化合物 (1c) を製造する工程、あるいはアミノ基 X 又は Y をビロール-1-イル基へ変換する工程である。ここで、X 又は Y の脱離基としては、例えばハロゲン原子、メチルスルファニル、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシが挙げられる。

R³又はR⁴の一方がビロールを示すとき、X 又は Y の一方はアミノ基を示し、この場合 J. Med. Chem., 28(10), 1405, 1985.を参考に化合物 (1c) を合成することができる。

また、X 又は Y が脱離基を示すとき、好ましくは I、Br、トリフルオロメタンスルホニルオキシであるとき、Pd (0) を用いたカップリング反応によって化合物 (1c) を合成することができる。この反応は、Tetrahedron Letters, Vol.38, No.66, pp.6359-6362, 1997.を参考にすることができる。

また、X が脱離基を示すとき、好ましくは F、Cl であるとき、置換反応によつて化合物 (1c) を合成することができる。この反応は、無溶媒中若しくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)；ジメチルアセトアミド (DMA)；N-メチルピロリドン；ジメチルスルホキシド (DMSO)；酢酸エチル (EtOAc) 等のエステル類；アセトニトリル等反応に不活性な溶媒あるいはメタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-ブロバノール等のアルコール系溶媒中、化合物 (1a) と化合物 (1b) とを等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うこともできる。化合物に

よっては、有機塩基（好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン）又は金属塩基（好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム）の存在下に行うのが有利な場合がある。なお、R³又はR⁴の一方が置換されていてもよいピラゾリル基を示すときには、化合物(1b)に代えて保護されていてもよいヒドラジン、好ましくはモノtert-ブチルオキシカルボニルで保護されたヒドラジンを用いて置換反応を行った後、必要に応じて保護基を除去し、アシルアセトアルデヒドのアルデヒド保護体（例えば、アセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール）を作用させて置換されていてもよいピラゾール環を構築することもできる。このピラゾール環の構築に際しては、室温乃至加熱下、酸（好ましくは、塩酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等）の存在下に行うのが有利である。

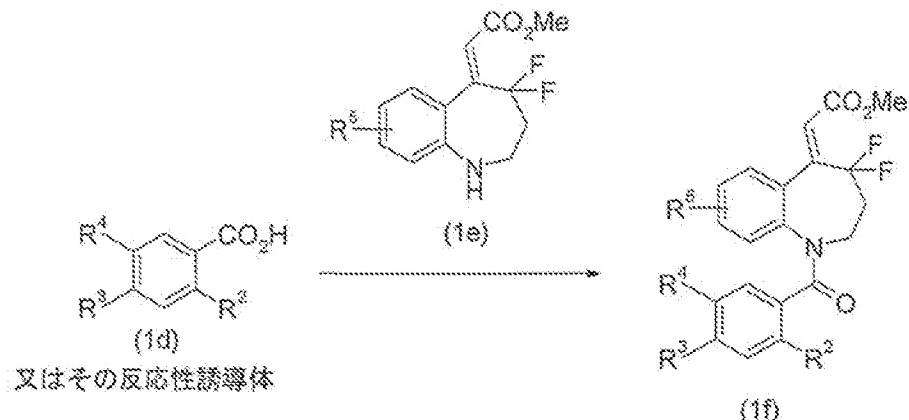
(第二工程)



本工程は、第一製法第一工程で得られた化合物(1c)を加水分解することにより化合物(1d)を製造する工程である。

反応は、化合物(1c)に対し、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハログン化炭化水素類、アルコール系溶媒、DMF、DMA、DMSO、ピリジン、水等反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の硝酸、亜硝酸、酢酸等の有機酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムあるいはアンモニア等の塩基存在下、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物により適宜選択することができる。

(第三工程)

(式中、R⁵は前記の意味を示す。以下同様。)

本工程は、化合物 (1e) と第一製法第二工程で得られた化合物 (1d) 又はその反応性誘導体のアミド化反応により本発明化合物である化合物 (1f) を製造する方法である。

化合物 (1d) の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロリド、酸プロミド等の酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、p-ニトロフェノールや N-ヒドロキシスクシニミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライド等のヘロカルボン酸アルキルエステル、ビバロイルハライド、p-トルエンスルホン酸クロリド等との混合酸無水物；塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物等の混合酸無水物等が挙げられる。

また、化合物 (1d) を遊離酸で反応させると、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときは、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、ジエチルホスホリルシアニドや 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl) などの縮合剤を使用するのが好適である。

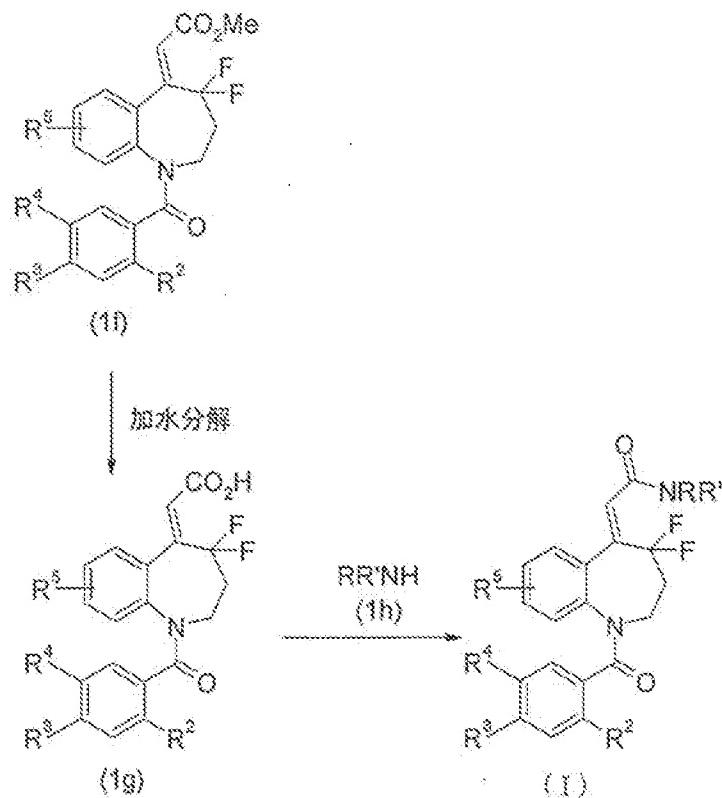
特に本発明においては、酸クロリド法、活性エステル化剤と総合剤との共存下に反応させる方法、通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので便利である。

反応は使用する反応性誘導体や総合剤によっても異なるが、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アセトニトリル、DMF や DMSO などの反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物 (1e) を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン塩酸塩、ピリジン-p-トルエンスルホン酸塩、N,N-ジメチルアニリン塩酸塩などの弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。

特に、アセトニトリル、DMF 等の溶媒中、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の塩基、又はピリジン塩酸塩等の塩の存在下に反応させるのが好適である。

(第四工程)



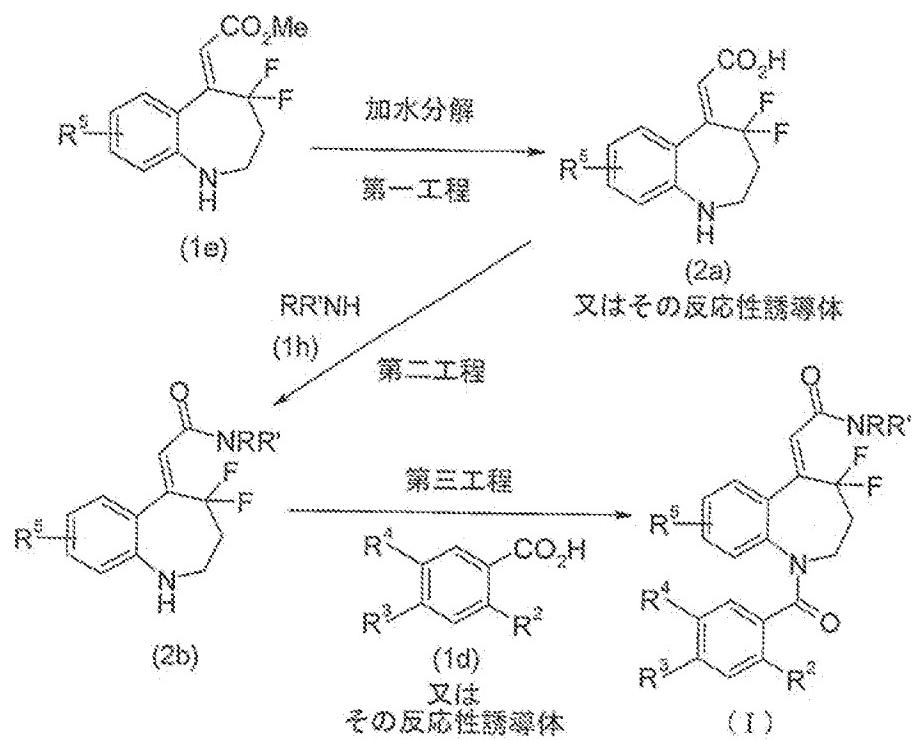
又はその反応性誘導体

(式中、 $\text{RR}'\text{N}$ は置換されていてもよいアミノ、好ましくは、前記式(I-I)
又は(I-II)を示す。以下同様。)

本工程は、第一製法第三工程で得られた本発明化合物である化合物(I-f)を加水分解し、本発明化合物である化合物(I-g)とし、さらに化合物(I-h)と化合物(I-g)又はその反応性誘導体のアミド化反応により本発明化合物である化合物(I)を製造する工程である。

それぞれの反応は第一製法第二工程又は第三工程に準じて行うことができる。

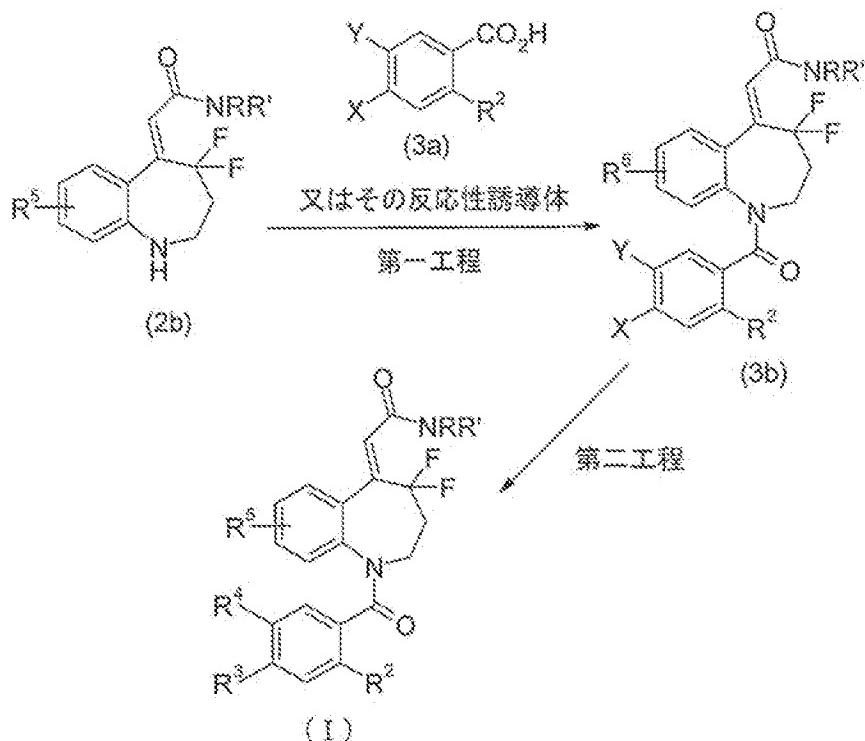
<第二製法>



本製法は、化合物（1e）を第一工程において加水分解し、化合物（2a）とし、さらに化合物（1h）と得られた化合物（2a）又はその反応性誘導体の第二工程におけるアミド化反応により化合物（2b）とした後、さらに得られた化合物（2b）と化合物（1d）又はその反応性誘導体の第三工程におけるアミド化反応により化合物（I）を製造する方法である。

第一工程の反応は第一製法第二工程、第二工程及び第三工程の反応は第一製法第三工程に準じて行うことができる。

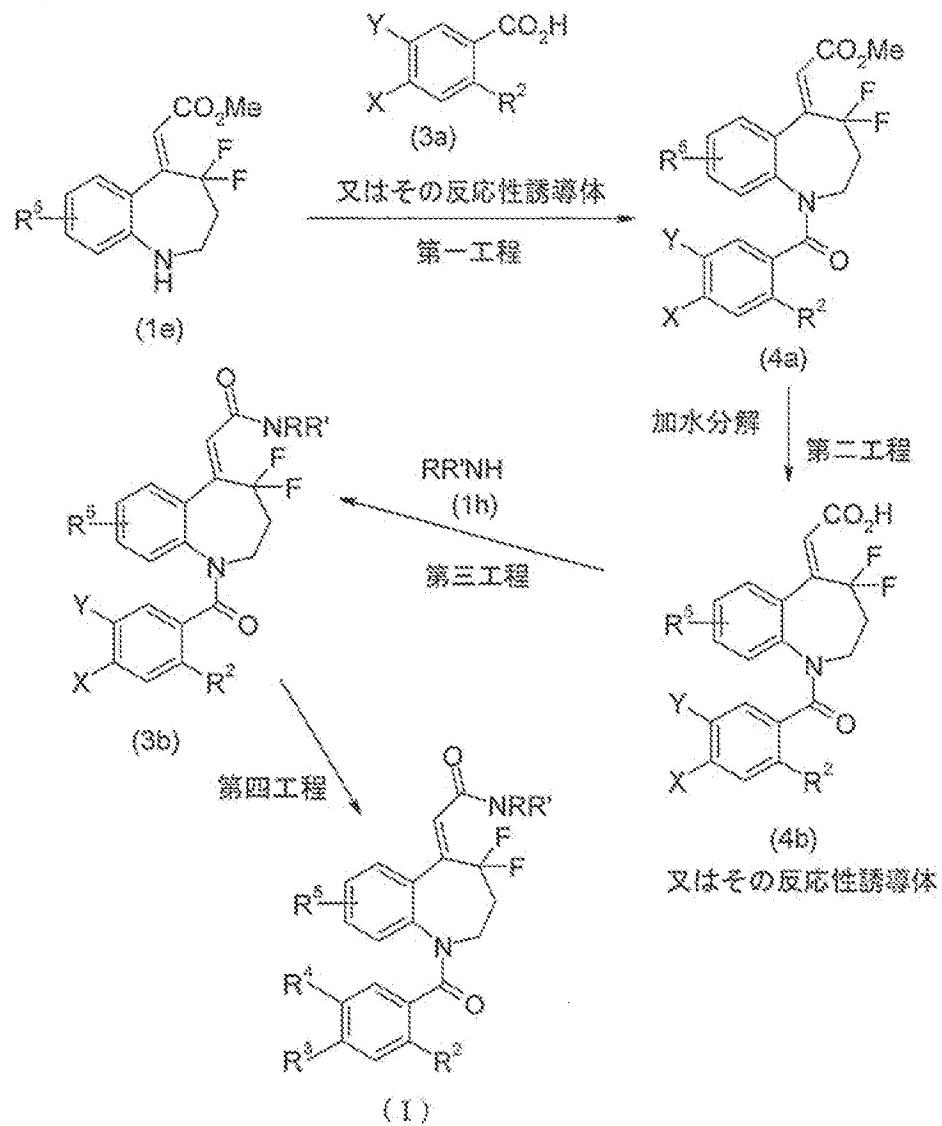
<第三製法>



本製法は、第二製法第二工程で得られた化合物（2b）と化合物（3a）又はその反応性誘導体の第一工程におけるアミド化反応により化合物（3b）とし、さらに第二工程において、第一工程で得られた化合物（3b）の脱離基X又はYを、化合物（1b）で置換し、あるいは第一製法第一工程に示すように、保護されていてもよいヒドラジンで置換し、置換されていてもよいピラゾール環を構築し、本発明化合物（I）を製造する方法である。ここで、X又はYの脱離基としては、第一製法第一工程と同様である。

第一工程の反応は第一製法第三工程、第二工程の反応は第一製法第一工程に準じて行うことができる。

<第四製法>

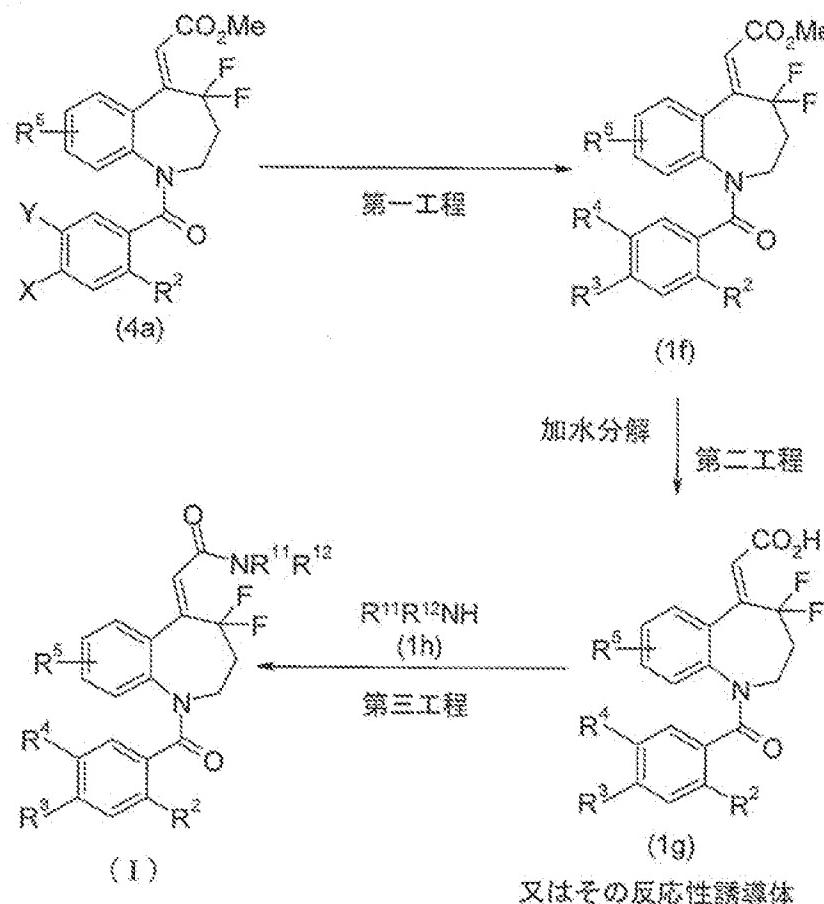


本製法は、化合物(1e)と化合物(3a)又はその反応性誘導体の第一工程におけるアミド化反応により得られる化合物(4a)を第二工程において加水分解し、化合物(4b)とし、さらに化合物(1h)と得られた化合物(4b)又はその反応性誘導体の第三工程におけるアミド化反応により化合物(3b)とした後、さらに第四工程において、第三工程で得られた化合物(3b)の脱離基X又はYを化合物(1b)で置換し、あるいは第一製法第一工程に示すように、保護されてい

てもよいヒドラジンで置換し、置換されていてもよいピラゾール環を構築し、本発明化合物（I）を製造する方法である。ここで、X 又は Y の脱離基としては、第一製法第一工程と同様である。

第一工程及び第三工程の反応は第一製法第三工程、第二工程の反応は第一製法第二工程、第四工程の反応は第一製法第一工程に準じて行うことができる。

＜第五製法＞



本製法は、第四製法第一工程で得られた化合物（4a）の脱離基 X 又は Y を、第一工程において化合物（1b）で置換し、あるいは第一製法第一工程に示すように、保護されていてもよいヒドラジンで置換し、置換されていてもよいピラゾール環を構築し、本発明化合物である化合物（1f）とした後、第二工程において化合物（1f）を加水分解し、本発明化合物である化合物（1g）とし、さらに化

合物（1b）と化合物（1g）又はその反応性誘導体の第三工程におけるアミド化反応により本発明化合物である化合物（I）を製造する工程である。ここで、X又はYの脱離基としては、第一製法第一工程と同様である。

第一工程の反応は第一製法第一工程、第二工程の反応は第一製法第二工程、第三工程の反応は第一製法第三工程に準じて行うことができる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法などの一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の化合物及びその塩はアルギニンパソブレシンV₂受容体に対して優れた刺激作用を有する。従って、本発明化合物は、本作用に基づくプロフィールの抗利尿作用、血液凝固第Ⅸ因子及びvon Willebrand因子放出作用を有し、様々な排尿障害、大量尿又は出血状態に有用であり、頻尿、尿失禁、遺尿症、中枢性尿崩症、夜間頻尿、夜尿症、自然発生性出血、血友病、von Willebrand病、尿毒症、先天的又は後天的血小板機能障害、外傷性及び手術時出血、肝硬変等の診断、予防及び治療に有効である。

また、本発明化合物は薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2C9 に対する阻害作用が極めて小さいため、CYP3A4 著しくは CYP2C9 を介して代謝される他の薬物への薬物相互作用の懸念が従来知られているアルギニンパソプレシン V₂受容体アゴニスト作用を有するベンゾアゼピン誘導体に比べて少なく、多剤との併用療法にも安全に使用できる点で優れている。

CYP3A4 により代謝される薬物としては、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、ミダゾラム、ニフェジピン、アムロジピン、ニカルジピン等が、また、CYP2C9 により代謝される薬物としては、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、トルブタミド、グリベンクラミド、ロサルタン等が挙げられる（総合臨床、48(6), 1427-1431, 1999.）。

本発明化合物の薬理作用は以下の試験方法により確認された。

(1) V₂受容体結合試験

田原らの方法（British Journal of Pharmacology, Vol 125, p.1463-1470, 1998）に準じて、ヒト V₂発現 CHO 細胞膜標本を調製した。膜標本 2 µg を [³H]-Arginine-Vasopressin（以下、単に「[³H]-Vasopressin」という。）（0.5 nM, Specific activity = 75 Ci / mmol）及び試験化合物（10⁻¹⁰～10⁻⁶ M）と共に、10 mM MgCl₂、0.1% ウシ血清アルブミン（BSA）を含有する 50 mM トリス一塩酸緩衝液（pH=7.4）の総量 250 µl 中で 60 分間、25 °C でインキュベーションした。その後、セルハーベスターを用いて遊離型 [³H]-Vasopressin と受容体結合型 [³H]-Vasopressin を分離し、ユニフィルタープレート GF/B ガラスフィルター上に受容体結合型 [³H]-Vasopressin を吸着させた。十分に乾燥させた後、マイクロプレートシンチレーションカクテルと混合し、受容体結合型 [³H]-Vasopressin 量をトップカウントを用いて測定し、阻害率を次式より算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - \frac{(C_1 \cdot B_1)}{(C_0 \cdot B_0)} \times 100$$

C₁：既知濃度の試験化合物と [³H]-Vasopressin とが共存して受容体膜標本と

処理するとき、 $[^3\text{H}]\text{-Vasopressin}$ が膜標本と結合する量

C_0 ：試験化合物非存在下で、 $[^3\text{H}]\text{-Vasopressin}$ と受容体膜標本とを処理すると
き、 $[^3\text{H}]\text{-Vasopressin}$ が膜標本と結合する量

B_1 ：過剰量の Vasopressin (10^{-6} M) と $[^3\text{H}]\text{-Vasopressin}$ とが共存して受容体膜
標本と処理するとき、 $[^3\text{H}]\text{-Vasopressin}$ が膜標本と結合する量

上記式より阻害率が 50%となる試験化合物の濃度 (IC_{50} 値) を算出し、これか
ら試験化合物の受容体に対する親和性、即ち解離定数 (K_i) を次式より算出し
た。

$$\text{解離定数 } (K_i) = \text{IC}_{50} / (1 + [L] / K_d)$$

$[L]$: $[^3\text{H}]\text{-Vasopressin}$ の濃度

K_d : 飽和結合実験より求めた $[^3\text{H}]\text{-Vasopressin}$ の受容体に対する解離定数

(表 1)

《 V_2 受容体に対する親和性》

化合物	K_i (nM)	化合物	K_i (nM)
実施例 72	3.7	実施例 58	4.8
実施例 76	2.2	実施例 74	5.6
実施例 119	5.6	比較化合物	68

なお、比較化合物とは、国際公開第 WO 97/22591 号記載の実施例 3-2 の化
合物（化合物名：2-[(5R)-1-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-2,3,4,5-テト
ラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-5-イル]N-イソプロピルアセトアミド）を示す。

表 1 に示すように、本発明化合物は V_2 受容体に対する高い親和性を有するこ
とが明らかとなった。

(2) 抗利尿試験（静脈内投与）

実験には、各群 5 例のウイスター系の雄性ラット（10~12 週齢）を用いた。
群 A には実施例 1-3-5 の化合物 0.3 mg/kg を、群 B には実施例 2-0-1 の化合物
0.3 mg/kg を、群 C には比較として DMSO を含む生理食塩水をそれぞれ 1 ml/kg

で静脈内投与し、15分後に蒸留水30ml/kgを強制経口投与した（水負荷）。水負荷2時間後までの尿を代謝ケージにて採取し、水負荷量を100%としたときの尿量を尿排泄率として算出した。なお、評価には、1時間後までの尿排泄率と2時間後までの尿排泄率のそれぞれの群における平均値を用いた。その結果を表2に示す。

(表2)

《抗利尿作用(静脈内投与)》

化合物	化合物	尿排泄率(%)	
		1時間後	2時間後
群A	実施例135	0	1.1
群B	実施例201	0	13.3
群C	DMSO	49.9	58.4

表2に示すように、本発明化合物は優れた抗利尿作用を有することが明らかとなった。

(3) 抗利尿試験(経口投与)

実験には、ウイスター系の雄性ラット(10~12週齢)を用いた。試験化合物を経口投与し、15分後に蒸留水30ml/kgを強制経口投与した(水負荷)。水負荷4時間後までの尿を代謝ケージにて採取し、水負荷量を100%としたときの尿量を尿排泄率として算出した。なお、評価には尿排泄率を50%減少させるのに必要な試験化合物の用量(ED_{50})を用いた。その結果を表3に示す。

(表3)

《抗利尿作用(経口投与)》

化合物	ED_{50} (mg/kg)	化合物	ED_{50} (mg/kg)
実施例139	0.14	実施例174	0.17
実施例76	0.22	実施例173	0.16
実施例175	0.38		

表3に示すように、本発明化合物は静脈内投与のみならず、経口投与によっ

ても優れた抗利尿作用を有することが明らかとなった。

(4) チトクローム P450 (3A4) 酵素阻害試験

Crespi らの方法 (Analytical Biochemistry, 248, 188-190, 1997) に準じて実験を行った。

96 ウェルプレートを用いて、基質として 7-Benzylxy-4-(trifluoromethyl)coumarin (5×10^{-5} M)、試験化合物 ($4.9 \times 10^{-8} \sim 5 \times 10^{-6}$ M) および酵素 (5×10^{-9} M) を、 $8.2 \mu\text{M}$ NADP+、 0.41mM glucose-6-phosphate、 0.41mM MgCl₂ および 0.4 Units/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase を含む 200mM リン酸緩衝液 (pH=7.4) の総量 $200 \mu\text{l}$ 中で、30 分間 37°C でインキュベーションした。その後、アセトニトリル 80%含有 0.5M 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol 水溶液を加えて反応を停止させ、蛍光プレートリーダーで蛍光強度 (励起波長; 409nm 、蛍光波長; 530nm) を測定した。阻害率を次式より算出し、阻害率が 50%となる試験化合物濃度 (IC_{50}) を求めた。その結果を表 4 に示す。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 \cdot (C_1 \cdot B_1) / (C_0 \cdot B_1) \times 100$$

C_1 : 既知濃度の試験化合物と酵素及び基質存在下での蛍光強度

C_0 : 試験化合物非存在下、酵素及び基質存在下での蛍光強度

B_1 : ブランクウェルの蛍光強度

(5) チトクローム P450 (2C9) 酵素阻害作用

Crespi らの方法 (Analytical Biochemistry, 248, 188-190, 1997) に準じて実験を行った。

96 ウェルプレートを用いて、基質として 7-Methoxy-4-(trifluoromethyl)coumarin (7.5×10^{-5} M)、試験化合物 ($4.9 \times 10^{-8} \sim 5 \times 10^{-6}$ M) および酵素 (10^{-8} M) を、 $8.2 \mu\text{M}$ NADP+、 0.41mM glucose-6-phosphate、 0.41mM MgCl₂ および 0.4 Units/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase を含む 200mM リン酸緩衝液 (pH=7.4) の総量 $200 \mu\text{l}$ 中で、45 分間 37°C でインキュベーションした。その後、アセトニトリル

80%含有 0.5M 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol 水溶液を加えて反応を停止させ、蛍光プレートリーダーで蛍光強度(励起波長; 409nm、蛍光波長; 530nm)を測定した。阻害率を上記(4)と同じ式により算出し、阻害率が 50%となる試験化合物濃度 (IC_{50}) を求めた。その結果を表4に示す。

(表4)

《CYP(3A4 及び 2C9)阻害作用》

化合物	IC_{50} (μM)	
	CYP3A4	CYP2C9
実施例8	>20	13
実施例190	16	6.5
実施例220	10	11
比較化合物	<0.091	<0.091

表4に示すように、本発明化合物は薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2C9 に対して極めて低い阻害作用を示した。なお、比較化合物とは、表1に示すものと同様である。

本発明の医薬は、一般式(1)で示される本発明化合物の1種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用単体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は座剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルビロリドン、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従つて、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような

潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に懸濁剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、EtOHのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、懸濁剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトースのような安定剤、例えばグルタミン酸やアスパラギン酸のような溶解補助剤等のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す通過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約 0.0001~50 mg/kg、好ましくは約 0.001~10 mg/kg が適当で、さらに好ましくは 0.01~1 mg/kg が適当であり、これを 1 回であるいは 2 乃至 4 回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約 0.0001~1 mg/kg、好ましくは約 0.0001~0.1 mg/kg が適当で、1 日 1 回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、

性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。但し、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

参考例 1

メチル 2-クロロ-4-フルオロベンゾアート 20.85 g を N-メチルピロリドン 150 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 30.68 g 及び 3-メチルピラゾール 9.38 ml を加え 120 °C にて 3 時間攪拌した。さらに 3-メチルピラゾール 1.79 ml を加え 120 °C にて 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え EtOAc にて抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (20:1) で溶出し、9.25 g のメチル 2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾアートを得た。

参考例 1 と同様に、参考例 2 ~ 40 の化合物を得た。

参考例 4.1

メチル 4-アミノ-2-クロロベンゾアート 2.0 g を酢酸 10 ml に溶解し、これに 2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン 2.0 ml を加え、15 分間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去した。得られた残渣に EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ aq. を加え抽出処理を行った。有機層を brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (4:1) で溶出し、2.1 g のメチル 2-クロロ-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ

アートを得た。

参考例 4.1 と同様に、参考例 4.2 の化合物を得た。

参考例 4.3

メチル 4-プロモ-2-メチルベンゾアート 2.0 g をトルエン 20 ml に溶解し、これにピロリジン 1.08 ml、炭酸セシウム 4.0 g、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0) 200 mg 及び(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルfosフィノ)-1,1'-ビナフチル 200 mg を加え、6 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水、BtOAc を加え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-BtOAc (2:1) で溶出し、0.784 g のメチル 2-メチル-4-ピロリジン-1-イルベンゾアートを得た。

参考例 4.3 と同様に、参考例 4.4 の化合物を得た。

参考例 4.5

参考例 1 の化合物 9.25 g を酢酸 10 ml、6M HCl aq. 10 ml に溶解し、13 時間加熱還流した。反応液を冷却後、氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し 8.56 g の 2-クロロ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)安息香酸を得た。

参考例 4.6

参考例 2 の化合物 10.7 g を MeOH 60 ml、5M NaOH aq. 20 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、2M HCl aq. にて中和し溶媒を留去した。得られた残渣に水を加え、析出した結晶を濾取し、10.17 g の 2-クロロ-4-ピロリジン-1-イル安息香酸を得た。

参考例 4.6 と同様に、参考例 4.7 ~ 8.8 の化合物を得た。

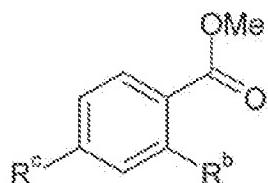
上記参考例化合物の構造と物理化学的データを表 5 ~ 表 8 に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

Rf: 参考例番号、

MS : 質量分析データ (特に記載のない場合は FAB-MS(M+H)⁺、MM ; MN ; ME の記載のあるものはそれぞれ、FAB-MS(M)⁺ ; FAB-MS(M-H)⁺ ; EI-MS(M)⁺を示す。)、

R^b, R^c, R^d : 一般式中の置換基 (Me : メチル、Et : エチル、iPr : イソプロピル、cPr : シグロプロピル、tBu : tert-ブチル、Ph : フェニル、pra : ピラゾール、pyrr : ピロリジニル、mor : モルホリル、the : チエニル、imid : イミダゾリル、bimid : ベンゾイミダゾリル、pipe : ピペリジル、di : ジ、置換基の前の数字は置換位置を示す。従って、例えば、3-Me-1-pra は 3-メチルピラゾール-1-イルを、3,3-diMe-1-pyrr は 3,3-ジメチルピロリジン-1-イルを、3-(2-the)-1-pra は、3-チオフェン-2-イルピラゾール-1-イルを示す。)

(表 5)

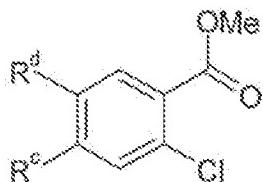


Rf	R ^b	R ^c	MS
1	Cl	3-Me-1-pra	251.
2	Cl	1-pyrr	240.
3	Cl	1-pra	237.
4	Cl	4-mor	ME:255.
5	Cl	3-Ph-1-pra	313.
6	Cl	4-Br-1-pra	315,317.
7	Cl	3-(2-the)-1-pra	319.
8	Cl	indazol-1-yl	287.
9	Cl	3,5-diMe-1-pra	265.
10	Cl	2-Me-imid	251.
11	Cl	1-bimid	287.
12	Cl	5-Me-1-pra	251.
13	Cl	2-Me-1-pyrr	254.
14	Cl	3-(R)-Me-1-pyrr	254.
15	Cl	3-(S)-Me-1-pyrr	254.
16	Cl	3,3-diMe-1-pyrr	MM:267.

(表5 続き)

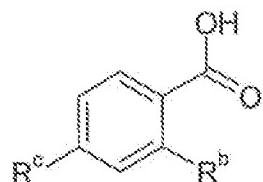
Rf	R ^b	R ^c	MS
17	Cl	3-F-1-pyrr	258.
18	Cl	3-Ph-1-pyrr	316.
19	Cl	3-Me-3-Et-1-pyrr	282.
20	Cl	3,5-diMe-1-pipe	282.
21	Cl	3-Me-1-pipe	268.
22	Cl	3-Et-1-pra	265.
23	Cl	3-iPr-1-pra	279.
24	Cl	3-cPr-1-pra	277.
25	CF ₃	1-pyrr	274.
26	CF ₃	3-Me-1-pra	285.
27	CF ₃	3-(R)-Me-1-pyrr	288.
28	CF ₃	3-(S)-Me-1-pyrr	288.
29	CF ₃	3,4-diMe-1-pyrr	302.
30	CF ₃	3,3-diMe-1-pyrr	MM:301.
31	CF ₃	2,5-dihydropyrrol-1-yl	272.
32	CF ₃	3-iPr-1-pra	313.
33	CF ₃	3-F ₃ C-1-pra	339.
34	CF ₃	3,5-diMe-1-pra	299.
35	CF ₃	4-Me-1-pra	285.
36	CF ₃	3-tBu-1-pra	327.
37	CF ₃	5-Me-1-pra	285.
39	Cl	1-pipe	ME:253.
40	Cl	azepin-1-yl	ME:267.
41	Cl	pyrrol-1-yl	236.
42	Cl	2,5-diMe-pyrrol-1-yl	MM:263.
43	Me	1-pyrr	220.

(表6)



Rf	R ^c	R ^d	MS
38	3-Me-1-pra	F	269.
44	H	1-pyrr	240.

(表7)

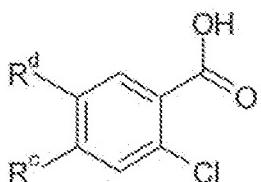


Rf	R ^b	R ^c	MS
45	Cl	3-Me-1-pra	MN:235.
46	Cl	1-pyrr	226.
47	Cl	1-pra	223.
48	Cl	4-mor	MN:241.
49	Cl	3-Ph-1-pra	MN:297.
50	Cl	4-Br-1-pra	MN:299,301.
51	Cl	3-(2-fhe)-1-pra	MN:303.
52	Cl	indazol-1-yl	MN:271.
53	Cl	3,5-diMe-1-pra	MN:249.
54	Cl	pyrrol-1-yl	MN:220.
55	Cl	2-Me-1-imid	237.
56	Cl	1-himid	273.
57	Cl	5-Me-1-pra	MN:235.
58	Cl	2-Me-1-pyrr	240.
59	Cl	3-(R)-Me-1-pyrr	240.
60	Cl	3-(S)-Me-1-pyrr	240.
61	Cl	3,3-diMe-1-pyrr	254.
62	Cl	3-F-1-pyrr	244.
63	Cl	3-Ph-1-pyrr	MN:300.
64	Cl	3-Me-3-Et-1-pyrr	268.
65	Cl	3,5-diMe-1-pipe	MN:266.
66	Cl	3-Me-1-pipe	MN:252.
67	Cl	3-Et-1-pra	251.
68	Cl	3-iPr-1-pra	265.
69	Cl	3-cPr-1-pra	263.
70	Cl	2,5-diMe-pyrrol-1-yl	MN:248.
71	CF ₃	1-pyrr	238.
72	CF ₃	3-Me-1-pra	271.
73	CF ₃	3-(R)-Me-1-pyrr	274.
74	CF ₃	3-(S)-Me-1-pyrr	MN:272.
75	CF ₃	3,4-diMe-1-pyrr	288.
76	CF ₃	3,3-diMe-1-pyrr	288.

(表7 続き)

Rf	R ^b	R ^c	MS
77	CF ₃	2,5-dihydropyrrol-1-yl	258.
78	CF ₃	3-iPr-1-pra	299.
79	CF ₃	3-F ₃ C-1-pra	MN:323.
80	CF ₃	3,5-diMe-1-pra	285.
81	CF ₃	4-Me-1-pra	271.
82	CF ₃	3-tBu-1-pra	313.
83	CF ₃	5-Me-1-pra	271.
84	Me	1-pyrr	206.
85	Cl	1-pipe	MN:238.
86	Cl	azepin-1-yl	MN:252.

(表8)



Rf	R ^c	R ^d	MS
87	3-Me-1-pra	F	255.
88	H	1-pyrr	226.

参考例 8-9

メチル (2Z)-(4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)アセタート 8.0 g を MeOH 20 ml、THF 20 ml に溶解し、これに 1M NaOH aq. 45 ml を加え室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 1M HCl aq. を加え中和した。これにクロロホルムを加え抽出処理を行った。有機層を brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒留去後、4.57 g のカルボン酸中間体を得た。このカルボン酸中間体 4.57 g を DMF 45 ml に溶解し、2-ピコリルアミン 2.22 ml、1-ヒドロキシベンゾイミダゾール(HOBt)3.6 g 及び 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(EDCI.HCl)5.6 g を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水、EtOAc を加え抽出処理を行った。有機層を brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (25:1) で溶出し、6.849 g の(2Z)-2-(4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン)-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセトアミドを得た。

FAB-MS; 330.([M+H]⁺)

参考例 9-0

実施例 6 の化合物 1.37 g, HOBr 0.45 g, EDCI-HCl 0.63 g, DMF 15 ml の溶液に、サルコシンメチルエステル 塩酸塩 0.46 g 及びトリエチルアミン 0.47 g を加え、室温にて一昼夜攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ aq. 及び EtOAc を加え抽出処理を行った。有機層を水, brine にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られたエステル中間体を MeOH 20 ml に溶解させ、1M NaOH aq. 5 ml を加えて室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物に 1M HCl aq. を加え、析出した白色結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥し、1.43 g の[(2Z)-2-(1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン)アセチル(メチル)アミノ]酢酸を得た。

FAB-MS; 529.([M+H]⁺)

実施例 1

1,2-ジクロロエタン 200 ml と 2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸 21.0 g の懸濁液に塩化チオニル 15 ml, DMF 3 滴を室温にて加えた後、70 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、溶媒を留去、乾燥し、酸クロリド体を得た。これにメチル (2Z)-(4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン)アセタート 22.5 g を加え氷冷下、ピリジン 200 ml を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し希塩酸水と EtOAc を加え抽出処理を行った。有機層を brine にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキ

サン-EtOAc (9:1~4:1)で溶出し、38.0 g のメチル (2Z)-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセタートを得た。

実施例 2

4-ブロモ-2-メチル安息香酸 3.0 g, THF 20 ml, DMF 1 滴の溶液に、シュウ酸クロリド 1.9 ml を氷冷下加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエン 3 ml を加えて再び濃縮した。得られた残渣にピリジン 20 ml、メチル (2Z)-(4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン)アセタート 3.5 g を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルム及び 1M HCl aq. を加え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (6:1)で溶出し、5.94 g のメチル (2Z)-{1-(4-ブロモ-2-メチルベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセタートを得た。

実施例 3

2-(トリフルオロメチル)安息香酸 4.62 g、硫酸 30 ml の溶液に、氷冷下 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン 3.48 g を加えた。室温にて 15 時間攪拌後、反応液を氷水に滴下した。これに 5M NaOH aq. を加え、液性を 12 に調整後、クロロホルムを加え抽出処理を行った。水層に濃塩酸を加え液性を 1 に調整後、クロロホルムを加え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣に THF 20 ml、DMF 1 滴を加え、氷冷下、シュウ酸クロリド 2.5 ml を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエン 10 ml を加えて再び濃縮した。得られた残渣にピリジン 20 ml、メチル (2Z)-(4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン)アセタート 6.2 g を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液

を濃縮後、クロロホルム及び1M HCl aq.を加え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (6:1)で溶出し、減圧下濃縮して得られた残渣を EtOH から結晶化して 3.66 g のメチル (2Z)-{1-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}アセタートを得た。

実施例 4

実施例 2 の化合物 2.0 g、トルエン 30 ml の溶液に、tert-ブチル ヒドラジンカルボキシラート 22.35 g、炭酸セシウム 1.43 g、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム (0) 400 mg 及び 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン 740 mg を加え、100 °C にて 4 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物を濾過し、濾液に EtOAc 及び 10% クエン酸水溶液を加え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-EtOAc (2:1)で溶出し、1.0 g の tert-ブチル 1-(4-[(5Z)-4,4-ジフルオロ-5-(2-メチル-2-オキソエチリデン)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-イル]カルボニル)-3-メチルフェニル)ヒドラジンカルボキシラートを得た。

実施例 5

実施例 4 の化合物 1.0 g、EtOAc 10 ml の溶液に、4M HCl-EtOAc 溶液 10 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和 NaHCO₃ aq. 及びクロロホルムを加え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣に MeOH 40 ml 及びアセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール 275 mg を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 3 滴を加え、さらに 30 分加熱還流を行った。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加

え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAc(4:1)で溶出し、561 mg のメチル (2Z)-{4,4-ジフルオロ-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセタートを得た。

実施例 6

MeOH 120 ml、THF 120 ml に 38.0 g の実施例 1 の化合物を溶解させ、これに 1M NaOH aq. 100 ml を室温にて加え 10 時間攪拌した。反応液を減圧下、約 200 ml の溶媒を留去し、残った反応液に氷冷下、0.5M HCl aq. を加え 1 時間攪拌した。析出した白色沈殿物を濾過、乾燥し、粉状の 36.5 g の(2Z)-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}酢酸を得た。

実施例 7

実施例 6 の化合物 229 mg、HOEt 71 mg、EDCI/HCl 101 mg、DMF 3 ml の溶液に、チオフェン-2-イルメチルアミン 35 mg を加え室温にて一終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え抽出処理を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH(30:1)で溶出し、減圧下濃縮して得られた残渣を 2-プロパンノール-ジイソプロピルエーテル混合溶媒から結晶化して 61 mg の(2Z)-2-{1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(チオフェン-2-イルメチル)アセトアミドを得た。

実施例 8

20 ml のジクロロエタンに 210 mg の実施例 6 の化合物を溶解させ、これに塩化チオニル 2 ml を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残

濾にトルエンを加えて再び濃縮した。得られた酸クロリド体を 30 ml のアセトニトリルに溶解し、30 ml のアンモニア水に室温にて滴下した。室温にて 12 時間攪拌した後、析出した白色物を濾過、乾燥し、粉状の 259 mg の(2Z)-2-[1-(2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-ベンゾアゼピン)アセトアミドを得た。

実施例 9

実施例 1-4 の化合物 915 mg を MeOH 20 ml に溶解し、これに 1M NaOH aq. 3 ml を加え、室温にて 15.5 時間攪拌した。反応液を減圧下留去した後、1M HCl aq. にて酸性にしクロロホルムを用いて抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られたカルボン酸中間体を DMF 10 ml に溶解し、2-ピコリルアミン 0.24 ml、HOBr 0.39 g 及び EDCIHCl 0.61 g を加え、室温で 84 時間攪拌した。反応液に水及び EtOAc を加え抽出処理を行った。有機層を brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (35:1) で溶出し、減圧下濃縮して得られた残渣を EtOAc に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液 0.4 ml を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を EtOH から結晶化して 0.456 g の(2Z)-2-[1-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-(ピリジン-2-イルメチル)アセトアミド 塩酸塩を得た。

実施例 10

実施例 9-3 の化合物 0.25 g を MeOH 10 ml に溶解させ、1M NaOH aq. 10 ml を加え室温にて 16 時間攪拌した。反応液に 1M HCl aq. を加え中和し、これにクロロホルムを加え抽出処理を行った。有機層を水、brine にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣を EtOAc-ヘキサン混合溶媒から結晶化して 116 mg の[((2Z)-2-[1-(2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベン

ソイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン}-アセチル)アミノ]酢酸を得た。

実施例 1.1

実施例 1.0 の化合物 258 mg、HOBr 71 mg、EDCI/HCl 101 mg、THF 5 ml の溶液に、2.0M メチルアミン-THF 溶液 0.5 ml を加え室温にて一終夜攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ aq. 及びクロロホルムを加え抽出処理を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (30:1) で溶出し、減圧下濃縮して得られた残渣を 2-プロパンール-ヘキサン混合溶媒から結晶化して 51 mg の(2Z)-2-[1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]アセトアミドを得た。

実施例 1.2

参考例 9.0 の化合物 265 mg の THF 5 ml 溶液に 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 82 mg を加え室温にて 1 時間攪拌した後、アンモニア水を加え室温にてさらに 22 時間攪拌した。反応溶液に水及び EtOAc を加え抽出処理を行った。有機層を水、brine で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH (100:1) で溶出し、減圧下濃縮して得られた残渣を 2-プロパンール-ジイソプロピルエーテル混合溶媒から結晶化して 41 mg の(2Z)-N-[2-アミノ-2-オキソエチル]-N-メチル-2-[1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]アセトアミドを得た。

実施例 1.3

参考例 8.5 の化合物 0.35 g、THF 10 ml、DMP 1 滴の溶液に氷冷下塩化チオニ

ル 0.22 ml を加え、反応液を室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエン 3 ml を加えて再び濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル 20 ml に溶解し、参考例 8 9 の化合物 0.4 g、ビリジン 0.4 ml を加え、80 °C にて 17 時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を留去し、得られた残渣にクロロホルム及び 10% クエン酸水溶液を加え抽出処理を行った。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、brine にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-MeOH-アンモニア水 (25:0:0.1) で溶出し、減圧下濃縮して得られた残渣を EtOAc に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液 0.18 ml を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を EtOH から結晶化して 0.176 g の (2Z)-2-[1-(2-クロロ-4-ビペリジン-1-イルベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン]-N-(ビリジン-2-イルメチル)アセトアミド 塩酸塩を得た。

上記実施例化合物の構造と物理化学的データを表 X に示す。また、これらの実施例化合物と同様の製造法により得た実施例化合物の構造と物理学的データを表 9 ~ 表 16 に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

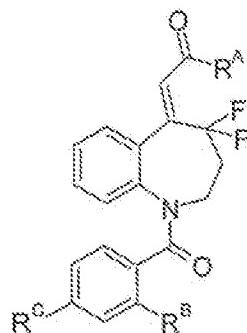
Ex : 実施例番号、

Salt : 塩 (HCl : 塩酸塩、無記載 : フリーアイド)、

Syn : 製造法 (数字は同様に製造した実施例番号を示す)、

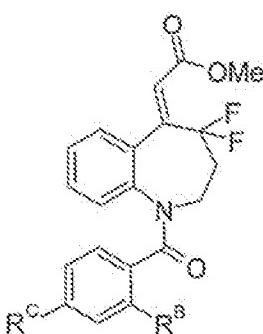
R^A、R^B、R^C、R^D、R^{IA} : 一般式中の置換基 (nPen : ノルマルベンチル、cHex : シクロヘキシル、Ac : アセチル、Me : メシル、Boc : tert-ブチルオキシカルボニル、py : ビリジル、fur : フリル、thia : チアゾリル、bthia : ベンゾチアゾリルを示す。従って、例えば、-NH₂CH₂(2-py) はビリジン-2-イルメチルアミノを、-NH₂CH₂(4-HO-3-MeO-Ph) は 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジルアミノを、2-HOCH₂-1-pipe は 2-ヒドロキシメチルビペリジン-1-イルを示す)。

(表 9)



Ex(Salt)	R ^A	R ^B	R ^C	MS	Syn
1	-OMe	Cl	3-Me-1-pra	472.	1
2	-OMe	Me	-Br	452.	2
3	-OMe	CF ₃	-Br	504.	3
4	-OMe	Me	-N(Boc)NH ₂	502.	4
5	-OMe	Me	3-Me-1-pra	452.	5
6	-OH	Cl	3-Me-1-pra	458.	6
7	-NHCH ₂ (2-thio)	Cl	3-Me-1-pra	553.	7
8	-NH ₂	Cl	3-Me-1-pra	457.	8
9(HCl)	-NHCH ₂ (2-py)	Cl	1-pyrr	538.	9
10	-NHCH ₂ CO ₂ H	Cl	3-Me-1-pra	515.	10
11	-NHCH ₂ CONHMe	Cl	3-Me-1-pra	528.	11
12	-N(Me)CH ₂ CONH ₂	Cl	3-Me-1-pra	528.	12
13(HCl)	-NHCH ₂ (2-py)	Cl	1-pipe	551.	13

(表 10)



Ex(Salt)	R ^B	R ^C	MS	Syn
14	Cl	1-pyrr	461.	1
15	Cl	2-Me-1-pyrr	475.	1

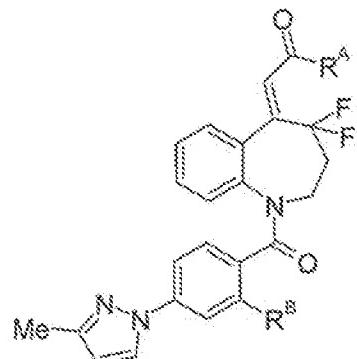
(表10 続き)

Ex(Salt)	R ^B	R ^C	MS	Syn
16	Cl	3-Me-1-pyrr	475.	1
17	Cl	3-(R)-Me-1-pyrr	MM;474.	1
18	Cl	3-(S)-Me-1-pyrr	475.	1
19	Cl	3,3-diMe-1-pyrr	489.	1
20	Cl	3-Me-3-Et-1-pyrr	503.	1
21	Cl	3-F-1-pyrr	479.	1
22	Cl	3-Ph-1-pyrr	538.	1
23	CF ₃	1-pyrr	495.	1
24	CF ₃	3-(R)-Me-1-pvrr	509.	1
25	CF ₃	3-(S)-Me-1-pyrr	509.	1
26	CF ₃	3,4-diMe-1-pyrr	523.	1
27	CF ₃	3,3-diMe-pyrr	523.	1
28	Me	1-pyrr	441.	1
29	Cl	1-pra	458.	1
30	Cl	5-Me-1-pra	472.	1
31	Cl	3-Et-1-pra	486.	1
32	Cl	3-iPr-1-pra	500.	1
33	Cl	3-cPr-1-pra	498.	1
34	Cl	3,5-diMe-1-pra	486.	1
35	Cl	4-Br-1-pra	536,538.	1
36	Cl	3-Ph-1-pra	534.	1
37	Cl	3-(2-thio)-1-pra	540.	1
38	CF ₃	3-Me-1-pra	506.	1
39	CF ₃	3-Me-1-pra	506.	5
40	CF ₃	4-Me-1-pra	506.	1
41	CF ₃	5-Me-1-pra	506.	1
42	CF ₃	3-iPr-1-pra	534.	1
43	CF ₃	3-F ₃ C-1-pra	560.	1
44	CF ₃	3-tBu-1-pra	548.	1
45	CF ₃	3,5-diMe-1-pra	520.	1
46	Cl	3-Me-1-pipe	565.	1
47	Cl	3,3-diMe-1-pipe	579.	1
48	Cl	4-mor	477.	1
49	Cl	pyrrol-1-yl	457.	1
50	Cl	2,5-diMe-pyrrol-1-yl	485.	1
51	CF ₃	2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl	493.	1
52	Cl	2-Me-imidazol-1-yl	472.	1

(表10 続き)

Ex(Salt)	R ^B	R ^C	MS	Syn
53	Cl	1-bimid	508.	1
54	Cl	indazol-1-yl	508.	1
55	CF ₃	-N(Boc)NH ₂	556.	4

(表11)



Ex(Salt)	R ^A	R ^B	MS	Syn
56	3-HO-1-pyr	Cl	527.	7
57	3-HO-1-pipe	Cl	541.	7
58	3-H ₂ NOC-1-pipe	Cl	568.	7
59	4-H ₂ NOC-1-pipe	Cl	568.	7
60	2-HOCH ₂ -1-pipe	Cl	555.	7
61	3-HOCH ₂ -1-pipe	Cl	555.	7
62	-NH-(2-HO-cHex)	Cl	555.	7
63	-NPh	Cl	533.	7
64	-NH-(2-HO-Ph)	Cl	549.	7
65	-NH-(3-HO-Ph)	Cl	549.	7
66	-NH-(4-HO-Ph)	Cl	549.	7
67	-NH-(3-Ac-Ph)	Cl	575.	7
68	-NH-(3-HO ₂ C-Ph)	Cl	577.	7
69	-NH-(3-MeO ₂ C-Ph)	Cl	591.	7
70	-NH-(2-H ₂ NOC-Ph)	Cl	576.	7
71	-NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	Cl	576.	7
72	-NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	Cl	576.	7
73	-NH-(3-MeNHCO-Ph)	Cl	590.	7
74	-NH-(3-Me-Ph)	Cl	547.	7
75	-NH-(2-HOCH ₂ -Ph)	Cl	563.	7
76	-NH-(3-HOCH ₂ -Ph)	Cl	563.	7
77	-NH-(4-HOCH ₂ -Ph)	Cl	563.	7

(表 1-1 続き)

Ex(Salt)	R ^A	R ^B	MS	Syn
78	-NH-(3-HO(CH ₂) ₂ -Ph)	Cl	577.	7
79	-NH-(3-MeCH(OH)-Ph)	Cl	577.	7
80	-NH-(2-HOCH ₂ CH(OH)-Ph)	Cl	593.	7
81	-NH-(4-HOCH ₂ CH(OH)-Ph)	Cl	593.	7
82	-NH-(3-MeOCH ₂ -Ph)	Cl	577.	7
83	-NH-(3-H ₂ NOC(CH ₂) ₂ -Ph)	Cl	590.	7
84	-NH-(3-H ₂ NOC(E)-CH=CH-Ph)	Cl	604.	7
85	-NH-(3-H ₂ NOC(E)-CH=CH-Ph)	Cl	602.	7
86	-NH-(3-F-Ph)	Cl	551.	7
87	-NH-(3-Ms-Ph)	Cl	611.	7
88	-NH-(3-AcNH-Ph)	Cl	590.	7
89	-NH-(3-thi)	Cl	539.	7
90		Cl	540.	7
91		Cl	541.	7
92		Cl	557.	7
93	-NHCH ₂ CO ₂ Me	Cl	529.	7
94	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	514.	7
95	-NHCH ₂ Ph	Cl	547.	7
96	-NHCH ₂ (4-HO-Ph)	Cl	563.	7
97	-NHCH ₂ (3-HO-Ph)	Cl	563.	7
98	-NHCH ₂ (2-HO-Ph)	Cl	563.	7
99	-NHCH ₂ (3,4-diHO-Ph)	Cl	579.	7
100	-NHCH ₂ (4-MeO-Ph)	Cl	577.	7
101	-NHCH ₂ (3,4-diMeO-Ph)	Cl	607.	7
102	-NHCH ₂ (4-HO-3-MeO-Ph)	Cl	593.	7
103	-NHCH ₂ (4-HO ₂ C-Ph)	Cl	591.	7
104	-NHCH ₂ (4-MeO ₂ C-Ph)	Cl	605.	7
105	-NHCH ₂ (4-H ₂ NOC-Ph)	Cl	590.	7
106	-NHCH ₂ (3-H ₂ NOC-Ph)	Cl	590.	7
107	-NHCH ₂ (3-HOCH ₂ -Ph)	Cl	577.	7
108	-NHCH ₂ (4-F-Ph)	Cl	565.	7

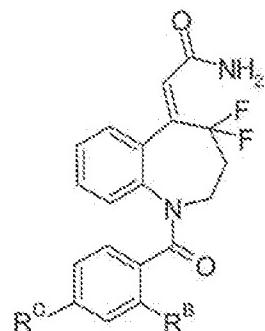
(表1-1 続き)

Ex(Salt)	R ^A	R ^B	MS	Syn
109	-NHCH ₂ -(4-H ₂ NO ₂ S-Ph)	Cl	626.	7
110(HCl)	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	548.	7
111	-NHCH ₂ -(6-HO-2-py)	Cl	564.	7
112	-NHCH ₂ -(5-MeO-2-py)	Cl	578.	7
113(HCl)	-NHCH ₂ -(6-MeO-2-py)	Cl	578.	7
114	-NHCH ₂ -(6-iPrO-2-py)	Cl	606.	7
115	-NHCH ₂ -(6-H ₂ NOC-2-py)	Cl	591.	7
116	-NHCH ₂ -(6-Me ₂ NOC-2-py)	Cl	619.	7
117	-NHCH ₂ -(6-суано-2-py)	Cl	573.	7
118	-NHCH ₂ -(5-Me-2-py)	Cl	562.	7
119(HCl)	-NHCH ₂ -(6-Me-2-py)	Cl	562.	7
120(HCl)	-NHCH ₂ -(6-HOCH ₂ -2-py)	Cl	578.	7
121(HCl)	-NHCH ₂ -(6-H ₂ N-2-Me-3-py)	Cl	577.	7
122(HCl)	-NHCH ₂ -(6-H ₂ N-2-py)	Cl	563.	7
123	-NHCH ₂ -(6-Me ₂ N-2-py)	Cl	591.	7
124	-NHCH ₂ -(6-F-2-py)	Cl	566.	7
125	-NHCH ₂ -(6-Cl-2-py)	Cl	582.	7
126(HCl)	-NHCH ₂ -(3-py)	Cl	548.	7
127	-NHCH ₂ -(3-thi)	Cl	553.	7
128	-NHCH ₂ -(2-fur)	Cl	537.	7
129	-NHCH ₂ -(2-thia)	Cl	554.	7
130	-NHCH ₂ -(4-thia)	Cl	554.	7
131(HCl)	-NHCH ₂ -(pyrazol-2-yl)	Cl	549.	7
132	-NHCH ₂ -(pyridazin-3-yl)	Cl	549.	7
133	-NHCH ₂ -(pyrimidin-4-yl)	Cl	549.	7
134	-NHCH ₂ -(pyridazin-4-yl)	Cl	549.	7
135(HCl)	-NHCH ₂ -(2-bimid)	Cl	587.	7
136(HCl)	-NHCH ₂ -(1-Me-2-bimid)	Cl	601.	7
137	-NHCH ₂ -(2-thiaz)	Cl	604.	7
138	-NHCH(CONH ₂) ₂	Cl	557.	7
139	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	501.	7
140	-(R)-NHCH(Me)CH ₂ OH	Cl	515.	7
141	-(S)-NHCH(Me)CH ₂ OH	Cl	515.	7
142	-(R)-NHCH ₂ CH(Me)OH	Cl	515.	7
143	-(S)-NHCH ₂ CH(Me)OH	Cl	515.	7
144	-NHC(Me) ₂ CH ₂ OH	Cl	529.	7
145	-NHCH ₂ C(Me) ₂ OH	Cl	529.	7
146	-NH(CH ₂) ₂ OMe	Cl	515.	7

(表1.1 続き)

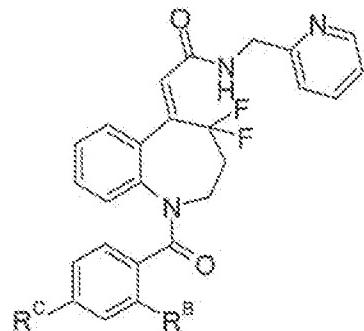
Ex(Salt)	R ^A	R ^B	MS	Syn
147	-NH(CH ₂) ₂ CONH ₂	Cl	528.	7
148	-NHCH(CO ₂ Me)CH ₂ OH	Cl	559.	7
149	-NHCH(CONH ₂)CH ₂ OH	Cl	544.	7
150	-NHCH(Ph)CH ₂ OH	Cl	577.	7
151	-NH(CH ₂) ₃ OH	Cl	515.	7
152	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	Cl	531.	7
153	-NHCH(CH ₂ OH) ₂	Cl	531.	7
154	-NH(CH ₂) ₄ OH	Cl	529.	7
155	-NHnPen	Cl	527.	7
156	-NMe ₂	Cl	485.	7
157	-N(Me)(CH ₂) ₂ OH	Cl	515.	7
158	-N((CH ₂) ₂ OH) ₂	Cl	545.	7
159	-N(CH ₂ CONH ₂)(CH ₂) ₂ OH	Cl	558.	7
160	-N(CH ₂ -2-py)(CH ₂) ₂ OH	Cl	592.	7
161	-N(CH ₂ CONH ₂) ₂	Cl	571.	7
162	-NH ₂	CF ₃	491.	9(8)
163	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	535.	9
164	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	548.	9
165(HCl)	-NHCH ₂ -2-py	CF ₃	582.	9
166	-NHCH ₂ CONH ₂	Me	494.	9
167	-NH ₂	Me	437.	9(8)

(表12)



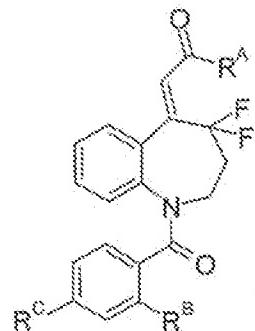
Ex(Salt)	R^{B}	R^{C}	MS	Syn
168	Cl	1-pyrr	446.	9(8)
169	Cl	3,3-diMe-1-pyrr	474.	9(8)
170	Cl	3-F-1-pyrr	464.	9(8)
171	Cl	3-Ph-1-pyrr	522.	9(8)
172	Cl	3-Me-3-Et-1-pyrr	488.	9(8)
173	Cl	3-(S)-Me-1-pyrr	460.	9(8)
174	Cl	3-(R)-Me-1-pyrr	460.	9(8)
175	CF_3	1-pyrr	480.	9(8)
176	CF_3	3-(R)-Me-1-pyrr	494.	9(8)
177	CF_3	3-(S)-Me-1-pyrr	494.	9(8)
178	CF_3	3,3-diMe-1-pyrr	508.	9(8)
179	CF_3	3,4-diMe-1-pyrr	508.	9(8)
180	CF_3	4-Me-1-pra	491.	9(8)
181	CF_3	5-Me-1-pra	491.	9(8)
182	CF_3	3-iPr-1-pra	519.	9(8)
183	CF_3	3-tBu-1-pra	533.	9(8)
184	CF_3	3-F ₃ C-1-pra	545.	9(8)
185	CF_3	3,5-diMe-1-pra	505.	9(8)

(表 1.3)



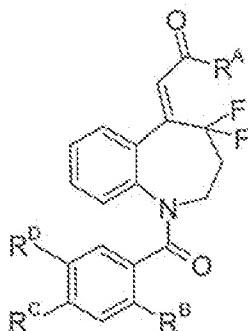
Ex(Salt)	R^B	R^C	MS	Syn
186(HCl)	Cl	2-Me-1-pyrr	551,	9
187(HCl)	Cl	3-Me-1-pyrr	551,	9
188(HCl)	Cl	3,3-diMe-1-pyrr	565,	9
189(HCl)	Cl	3-F-1-pyrr	555,	9
190(HCl)	Cl	1-pra	534,	9
191(HCl)	Cl	5-Me-1-pra	547,	9
192(HCl)	Cl	3-Et-1-pra	562,	9
193(HCl)	Cl	3-iPr-1-pra	576,	9
194(HCl)	Cl	3-cPr-1-pra	574,	9
195(HCl)	Cl	3,5-diMe-1-pra	562,	9
196	Cl	4-Br-1-pra	612,614,	9
197	Cl	3-Ph-1-pra	610,	9
198	Cl	3-(2-thi)-1-pra	616,	9
199(HCl)	Cl	3-Me-1-pipe	565,	9
200(HCl)	Cl	3,5-diMe-1-pipe	579,	9
201(HCl)	Cl	4-mor	553,	9
202(HCl)	Cl	azepin-1-yl	563,	13
203(HCl)	Cl	pyrrol-1-yl	533,	9
204(HCl)	Cl	2,5-diMe-pyrrol-1-yl	561,	9
205	Cl	2-Me-1-imid	548,	9
206(HCl)	Cl	1-bimid	584,	9
207(HCl)	Cl	indazol-1-yl	584,	9
208(HCl)	CF ₃	1-pyrr	571,	9
209(HCl)	Me	1-pyrr	517,	9

(表14)



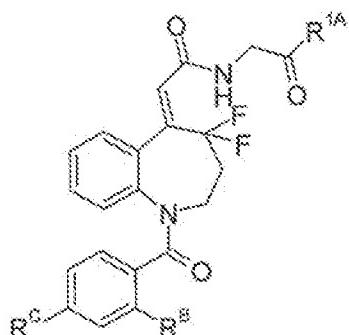
Ex(Salt)	R ^A	R ^B	R ^C	MS	Syn
210	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	1-pyrr	490.	9
211	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	3-(R)-Me-1-pyrr	504.	9
212	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	3-(S)-Me-1-pyrr	504.	9
213	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	3,3-diMe-1-pyrr	518.	9
214	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	1-pyrr	524.	9
215	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	3-(R)-Me-1-pyrr	538.	9
216	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	3-(S)-Me-1-pyrr	538.	9
217	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	3,3-diMe-1-pyrr	552.	9
218	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	3,4-diMe-1-pyrr	552.	9
219	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	4-Me-1-pra	535.	9
220	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	1-pyrr	503.	9
221	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3-(R)-Me-1-pyrr	517.	9
222	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3-(S)-Me-1-pyrr	517.	9
223	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3,3-diMe-1-pyrr	531.	9
224	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3-Ph-1-pyrr	579.	9
225	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3-Me-3-Et-1-pyrr	545.	9
226	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	1-pyrr	537.	9
227	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-(R)-Me-1-pyrr	551.	9
228	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-(S)-Me-1-pyrr	551.	9
229	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3,3-diMe-1-pyrr	565.	9
230	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3,4-diMe-1-pyrr	565.	9
231	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-F ₃ C-1-pra	602.	9
232	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	4-Me-1-pra	548.	9
233	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-tBu-1-pra	590.	9
234	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	2,5-dihydropyrrrol-1-yl	535.	9

(表15)



Ex(Salt)	R ^A	R ^B	R ^C	R ^D	MS	Syn
235	OMe	Cl	H	1-pyrr	461.	1
236	OMe	Cl	3-Me-1-pra	F	490.	1
237(HCl)	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	H	1-pyrr	537.	9
238	-NH ₂	Cl	3-Me-1-pra	F	474.	9(8)

(表16)



Ex(Salt)	R ^E	R ^F	R ^G	MS	Syn
239	-NMe ₂	Cl	3-Me-1-pra	542.	11
240	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	3-Me-1-pra	558.	11
241	1-pyrr	Cl	3-Me-1-pra	568.	11
242	1-pipe	Cl	3-Me-1-pra	582.	11
243	2-HOCH ₂ -1-pipe	Cl	3-Me-1-pra	612.	11
244	3-HOCH ₂ -1-pipe	Cl	3-Me-1-pra	612.	11

いくつかの実施例化合物の NMR データを表17に示す。なお、表中「NMR」とは、(CH₃)₄Si を内部標準とし、特に記載がない場合には DMSO-d₆ を測定溶媒とする ¹H-NMR におけるピークの δ (ppm) を示す。

(表17)

Ex	NMR
58	1.22-1.78(3H,m),1.86-2.01(1H,m),2.22(3H,s),2.26-2.42(2H,m),2.64-2.74(2H,m),3.02-3.28(2H,m),3.88(1H,d,J=12.2Hz),4.42(1H,d,J=12.2Hz),4.70-4.93(1H,br),6.32(1H,d,J=2.4Hz),6.65(1H,s),6.85-6.98(1H,m),7.00-7.12(2H,m),7.18(1H,t,J=7.8Hz),7.22-7.29(1H,m),7.35-7.50(2H,m),7.54-7.62(1H,m),7.81(1H,s),8.37(1H,s).
62	1.12-1.32(4H,m),1.56-1.72(2H,m),1.83-1.96(2H,m),2.22(3H,s),2.36-2.45(1H,br),2.54-2.79(1H,br),3.04-3.23(1H,br),3.29-3.38(1H,m),3.44-3.57(1H,br),4.52(1H,d,J=4.9Hz),4.68-4.94(1H,br),6.33(1H,d,J=2.5Hz),6.36(1H,s),6.93-7.09(2H,m),7.16(1H,dt,J=1.2,7.8Hz),7.25(1H,t,J=7.8Hz),7.33(1H,d,J=7.8Hz),7.57(1H,d,J=7.8Hz),7.84(1H,s),8.09-8.18(1H,br),8.38(1H,d,J=2.4Hz).
67	2.22(3H,s),2.55-2.90(1H,br),2.60(3H,s),3.10-3.35(1H,br),3.50-3.65(1H,br),4.80-4.95(1H,br),6.34(1H,d,J=2.4Hz),6.65(1H,s),7.00-7.96(10H,m),8.20(1H,s),8.38(1H,d,J=2.6Hz),10.57(1H,s).
71	2.22(3H,s),2.41-2.47(1H,br),2.60-2.78(1H,br),3.12-3.28(1H,br),4.69-4.98(1H,br),6.63(1H,d,J=2.4Hz),6.63(1H,s),7.02(1H,d,J=7.8Hz),7.05-7.14(1H,br),7.20(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.28(1H,t,J=7.8Hz),7.34-7.41(2H,m),7.44(1H,t,J=7.8Hz),7.61(2H,t,J=7.8Hz),7.83-7.88(2H,m),7.95(1H,s),8.07(1H,s),8.37(1H,d,J=2.4Hz),10.47(1H,s).
72	2.22(3H,s),2.28-2.39(1H,br),2.58-2.79(1H,br),3.22-3.40(1H,br),4.50-4.83(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.65(1H,s),7.03(1H,d,J=7.8Hz),7.06-7.13(1H,br),7.21(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.24-7.33(2H,m),7.37(1H,d,J=7.8Hz),7.59(1H,d,J=8.3Hz),7.71(2H,d,J=8.8Hz),7.83-7.91(4H,m),8.33(1H,d,J=2.4Hz),10.56(1H,s).
73	2.23(3H,s),2.34-2.47(1H,br),2.54-2.69(1H,br),2.79(3H,d,J=4.4Hz),3.00-3.28(1H,br),4.71-4.90(1H,br),6.34(1H,d,J=2.4Hz),6.63(1H,s),6.96-7.14(2H,m),7.21(1H,t,J=7.8Hz),7.29(1H,t,J=7.8Hz),7.37(1H,d,J=7.8Hz),7.45(1H,t,J=7.8Hz),7.52-7.64(2H,m),8.07(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),8.41-8.49(1H,m),10.50(1H,s).
74	2.22(3H,s),2.31(3H,s),2.55-2.90(1H,br),3.10-3.35(1H,br),3.50-3.65(1H,br),4.80-4.95(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.60(1H,s),6.90-7.61(10H,m),7.84(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.27(1H,s).
76	2.22(3H,s),2.60-2.90(1H,br),3.05-3.35(1H,br),3.50-3.65(1H,br),4.51(2H,d,J=5.1Hz),4.76-4.90(1H,br),5.23(1H,t,J=5.6Hz),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.61(1H,s),6.98-7.39(7H,m),7.51-7.63(3H,m),7.84(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.33(1H,s).
77	2.22(3H,s),2.60-2.95(1H,br),3.00-3.30(1H,br),3.50-3.65(1H,br),4.47(2H,d,J=5.5Hz),4.75-4.95(1H,br),5.13(1H,t,J=5.6Hz),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.61(1H,s),6.99-7.39(7H,m),7.56-7.61(3H,m),7.84(1H,s),8.37(1H,d,J=2.4Hz),10.32(1H,s).

(表17 続き)

Ex	NMR
78	2.22(3H,s),2.72(2H,t,J=7.0Hz),2.55-2.90(1H,br),3.10-3.35(1H,br),3.50-3.65(1H,br),3.58-3.66(2H,m),4.66(1H,t,J=5.2Hz),4.80-4.95(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.60(1H,s),6.95-7.61(10H,m),7.84(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.29(1H,s).
79	1.33(3H,d,J=6.4Hz),2.22(3H,s),2.55-2.90(1H,br),3.05-3.30(1H,br),3.50-3.65(1H,br),4.67-4.76(1H,m),4.75-4.90(1H,br),5.20(1H,d,J=4.0Hz),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.60(1H,s),7.00-7.39(7H,m),7.52-7.61(3H,m),7.84(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.33(1H,s).
81	2.22(3H,s),2.45-2.55(1H,br),2.70-2.80(1H,br),3.15-3.25(1H,br),3.42(2H,t,J=6.1Hz),4.51(1H,q,J=5.4Hz),4.69(1H,t,J=5.9Hz),4.75-4.95(1H,br),5.18(1H,d,J=3.9Hz),6.34(1H,d,J=2.4Hz),6.61(1H,s),7.01(1H,d,J=7.8Hz),7.03-7.15(1H,br),7.20(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.25-7.35(3H,m),7.38(1H,dd,J=7.8,1.5),7.55-7.61(3H,m),7.85(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.3(1H,s).
82	2.22(3H,s),2.55-2.90(1H,br),3.10-3.35(1H,br),3.32(3H,s),3.50-3.65(1H,br),4.42(2H,s),4.80-4.95(1H,br),6.34(1H,d,J=2.4Hz),6.61(1H,s),7.00-7.39(7H,m),7.55-7.64(3H,m),7.85(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.37(1H,s).
83	2.22(3H,s),2.42-2.48(1H,br),2.66-2.93(1H,br),3.09-3.27(1H,br),3.38(2H,s),4.69-5.00(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.51(1H,s),6.91(1H,s),7.02(2H,d,J=7.8Hz),7.04-7.15(1H,br),7.20(1H,t,J=7.8Hz),7.24-7.33(2H,m),7.37(1H,d,J=7.8Hz),7.46-7.63(4H,m),7.84(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.35(1H,s).
84	2.22(3H,s),2.37(2H,t,J=7.8Hz),2.43-2.48(1H,br),2.63-2.74(1H,br),2.80(2H,t,J=7.8Hz),3.19-3.24(1H,br),4.75-4.94(1H,br),6.34(1H,d,J=2.4Hz),6.60(1H,s),6.77(1H,s),6.97(1H,d,J=7.8Hz),7.03(1H,d,J=7.8Hz),7.06-7.14(1H,br),7.17-7.34(5H,m),7.37(1H,dd,J=1.0,7.8Hz),7.44-7.52(1H,m),7.59(1H,d,J=7.8Hz),7.84(1H,d),8.37(1H,d,J=2.4Hz),10.31(1H,s).
85	2.22(3H,s),2.42-2.48(1H,br),2.69-2.82(1H,br),3.22-3.29(1H,br),4.74-5.02(1H,br),6.34(1H,d,J=2.4Hz),6.62-6.67(2H,m),7.03(1H,d,J=7.8Hz),7.05-7.16(2H,m),7.22(1H,dt,J=1.4,7.8Hz),7.27-7.33(2H,m),7.36-7.44(3H,m),7.51-7.65(3H,m),7.84(1H,s),7.99(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.43(1H,s).
86	2.22(3H,s),2.55-2.90(1H,br),3.10-3.35(1H,br),3.50-3.65(1H,br),4.80-4.95(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.64(1H,s),6.91-7.66(10H,m),7.84(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.57(1H,s).
87	2.22(3H,s),2.55-2.90(1H,br),3.10-3.35(1H,br),3.24(3H,s),3.50-3.65(1H,br),4.80-4.95(1H,br),6.34(1H,d,J=2.4Hz),6.66(1H,s),7.00-7.40(5H,m),7.57-7.69(3H,m),7.84(1H,s),7.95-8.00(1H,m),8.26(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),10.75(1H,s).
88	2.05(3H,s),2.22(3H,s),2.32-2.47(1H,br),2.55-2.78(1H,br),2.99-3.28(1H,br),4.70-4.98(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.60(1H,s),7.02(1H,d,J=7.8Hz),7.04-7.15(1H,br),7.17-7.39(6H,m),7.69(1H,d,J=8.3Hz),7.84(1H,s),7.98(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),9.99(1H,s),10.37(1H,s).

(表17 続き)

Ex.	NMR
90	1.77-1.91(1H,m),2.22(3H,s),2.32-2.47(2H,m),2.69-2.83(1H,br),3.19-3.27(3H,m),4.32-4.50(1H,m),4.75-4.92(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.42(1H,s),6.91-7.07(2H,m),7.17(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.24(1H,t,J=7.8Hz),7.32(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),7.59(1H,d,J=8.3Hz),7.84(1H,s),7.91(1H,s),8.37(1H,d,J=2.4Hz),8.65-8.76(1H,m).
91	2.22(3H,s),2.32-2.47(1H,br),2.62-2.90(1H,br),3.09-3.23(1H,br),3.25-3.31(2H,m),4.22-4.30(1H,br),4.37-4.44(1H,m),4.61-5.00(2H,m),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.45(1H,s),6.93-7.07(2H,m),7.18(1H,dt,J=1.4,7.8Hz),7.25(1H,t,J=7.8Hz),7.31(1H,d,J=7.8Hz),7.58(1H,d,J=7.8Hz),7.83(1H,s),8.37(1H,d,J=2.4Hz),8.74-8.98(1H,br).
92	1.04-1.12(1H,m),2.07-2.19(2H,m),2.22(3H,s),2.34-2.45(1H,br),2.57-2.93(1H,br),3.02-3.27(1H,br),3.33-3.51(1H,m),4.62-4.97(2H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.45(1H,s),6.90-7.08(2H,m),7.16(1H,t,J=7.3Hz),7.24(1H,t,J=7.3Hz),7.31(1H,d,J=7.3Hz),7.59(1H,d,J=7.3Hz),7.84(1H,s),8.38(1H,s),8.71-8.83(1H,br).
105	2.22(3H,s),2.55-2.90(1H,br),3.05-3.30(1H,br),3.50-3.65(1H,br),4.45(2H,d,J=5.9Hz),4.75-4.90(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.47(1H,s),6.95-7.58(9H,m),7.82-7.95(4H,m),8.37(1H,d,J=2.6Hz),8.94(1H,s).
109	2.22(3H,s),2.41-2.47(1H,br),2.55-2.64(1H,br),3.09-3.26(1H,br),4.46(2H,d,J=4.9Hz),4.74-4.90(1H,br),6.33(1H,d,J=2.4Hz),6.49(1H,s),6.95-7.16(2H,m),7.17(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.25(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.29-7.36(3H,m),7.48-7.60(3H,m),7.77-7.84(3H,m),8.37(1H,d,J=2.4Hz),9.00(1H,s)
110	2.22(3H,s),2.40-2.50(1H,br),2.67-2.89(1H,br),3.11-3.23(1H,br),4.73(2H,d,J=5.4Hz),4.76-4.90(1H,br),6.34(1H,d,J=2.5Hz),6.41(1H,s),6.99(1H,d,J=7.8Hz),7.19(1H,t,J=7.8Hz),7.26(1H,t,J=7.8Hz),7.33(1H,d,J=6.8Hz),7.61(1H,d,J=8.3Hz),7.79-7.88(3H,m),8.35-8.45(2H,m),8.79(1H,d,J=4.8Hz),9.30(1H,s).
119	2.22(3H,s),2.35-2.55(1H,br),2.70(3H,s),2.70-2.85(1H,br),3.12-3.30(1H,br),4.67(2H,brs),4.75-4.90(1H,br),6.34(1H,d,J=2.5Hz),6.53(1H,s),6.99(1H,d,J=7.8Hz),7.00-7.12(1H,br),7.19(1H,td,J=7.8,1.5Hz),7.26(1H,d,J=7.8Hz),7.33(1H,d,J=7.8Hz),7.55-7.70(3H,m),7.84(1H,s),8.23-8.33(1H,br),8.39(1H,d,J=2.5Hz),9.23(1H,brs).
144	1.27(6H,s),2.22(3H,s),2.34-2.55(1H,br),2.55-2.80(1H,br),3.21-3.28(1H,br),3.45(2H,s),4.70-4.96(1H,br),4.86(1H,t,J=5.9Hz),6.32(1H,s),6.33(1H,d,J=2.5Hz),6.87-7.07(1H,br),6.96(1H,d,J=7.8Hz),7.15(1H,t,J=7.3Hz),7.22(1H,t,J=7.3Hz),7.33(1H,d,J=7.3Hz),7.56(1H,d,J=8.8Hz),7.74(1H,s),7.83(1H,s),8.37(1H,d,J=3.5Hz).

(表 1 7 続き)

Ex	NMR
162	2.24(3H,s),2.34-2.45(1H,br),2.57-2.70(1H,br),3.06-3.20(1H,br),4.69-4.99(1H,br),6.36(1H,d,J=2.5Hz),6.46(1H,s),6.76(1H,d,J=7.8Hz),7.02(1H,d,J=8.3Hz),7.16(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.24(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.32(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),7.36(1H,s),7.85(1H,dd,J=1.5,8.3Hz),7.91(1H,s),8.09(1H,d,J=1.5Hz),8.46(1H,d,J=2.5Hz).
163	2.22(3H,s),2.37-2.45(1H,br),2.71-2.87(1H,br),3.08-3.29(3H,m),3.49(2H,t,J=6.4Hz),4.70-4.92(1H,br),6.36(1H,d,J=2.5Hz),6.48(1H,s),6.97(1H,d,J=7.8Hz),7.03(1H,d,J=8.8Hz),7.15(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.25(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.34(1H,dd,J=1.8,7.8Hz),7.84(1H,dd,J=1.5,8.8Hz),8.09(1H,d,J=1.5Hz),8.47(1H,d,J=2.5Hz),8.51(1H,t,J=5.3Hz).
167	2.22(3H,s),2.41(3H,s),2.43-2.46(1H,br),2.57-2.64(1H,br),3.00-3.21(1H,br),4.71-4.99(1H,br),6.24-6.31(1H,br),6.37(1H,s),6.57-6.87(2H,m),7.09(1H,t,J=7.8Hz),7.15(1H,t,J=7.8Hz),7.25-7.39(3H,m),7.58(1H,s),7.84(1H,s),8.27(1H,s).
169	1.04(6H,s),1.70(2H,t,J=6.3Hz),2.43-2.48(1H,br),2.53-2.57(1H,br),2.86-2.96(2H,br),3.17-3.26(3H,m),4.62-5.02(1H,br),6.12-6.19(1H,m),6.25(1H,s),6.36-6.40(1H,br),6.64-6.72(1H,br),6.86-6.92(1H,br),7.13-7.35(4H,m),7.79(1H,s).
171	1.94-2.09(1H,m),2.26-2.45(2H,m),2.53-2.73(1H,br),3.04-3.19(3H,m),3.28-3.51(2H,m),3.57-3.68(1H,m),4.57-5.04(1H,br),6.21-6.30(2H,br),6.47(1H,s),6.65-6.75(1H,m),6.84-6.91(1H,m),7.12-7.37(9H,m),7.76-7.83(1H,br).
172	0.86(3H,t,J=7.3Hz),0.97(3H,s),1.33-1.44(2H,m),1.60-1.77(2H,m),2.33-2.47(1H,br),2.54-2.71(1H,br),2.85-2.98(2H,m),3.16-3.26(3H,m),4.72-5.03(1H,br),6.13-6.20(1H,m),6.25(1H,s),6.33-6.42(1H,br),6.60-6.72(1H,br),6.81-6.92(1H,br),7.12-7.29(3H,m),7.33(1H,s),7.75-7.84(1H,br).
176	1.03(3H,d,J=6.3Hz),1.48-1.60(1H,m),1.99-2.10(1H,m),2.24-2.47(2H,m),2.54-2.80(2H,m),3.10-3.38(4H,m),4.72-4.93(1H,br),6.35(1H,s),6.38-6.43(1H,m),6.61(1H,s),6.64-6.75(2H,m),7.14(1H,t,J=7.8Hz),7.23(1H,t,J=7.8Hz),7.29(1H,d,J=7.8Hz),7.35(1H,s),7.85(1H,s).
180	2.06(3H,s),2.32-2.44(1H,br),2.61-2.79(1H,br),2.98-3.20(1H,br),4.78-4.99(1H,br),6.45(1H,s),6.70(1H,d,J=7.8Hz),7.03(1H,d,J=8.3Hz),7.16(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.25(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.32(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),7.37(1H,s),7.60(1H,s),7.84(1H,dd,J=1.5,8.3Hz),7.92(1H,s),8.09(1H,d,J=1.5Hz),8.36(1H,s).
188	1.07(6H,s),1.71(2H,t,J=6.4Hz),2.36-2.47(1H,br),2.55-2.68(1H,br),2.88-2.96(2H,br),3.02-3.16(1H,br),3.17-3.28(2H,br),4.63-4.82(3H,m),6.13-6.25(1H,m),6.33-6.42(1H,br),6.47(1H,s),6.67-6.77(1H,m),6.83-6.94(1H,m),7.13-7.38(3H,m),7.79-7.80(2H,m),8.41(1H,t,J=7.8Hz),8.79(1H,d,J=4.9Hz),9.20-9.29(1H,m).

(表17 続き)

Ex	NMR
213	1.04(6H,s),1.69(2H,t,J=6.8Hz),2.42-2.48(1H,br),2.53-2.70(1H,br),2.87-2.95(2H,br),3.18-3.25(3H,m),3.43-3.50(2H,m),4.71(1H,t,J=5.4Hz),4.73-4.86(1H,br),6.10-6.19(1H,m),6.27(1H,s),6.34-6.40(1H,br),6.61-6.71(1H,br),6.80-6.92(1H,br),7.12-7.32(3H,m),8.31-8.40(1H,br).
215	1.03(3H,d,J=6.8Hz),1.47-1.60(1H,m),2.00-2.10(1H,m),2.25-2.47(2H,m),2.57-2.82(2H,m),3.14-3.50(8H,m),4.73(1H,t,J=5.4Hz),4.76-4.92(1H,br),6.34-6.44(2H,m),6.62(1H,s),6.66-6.72(2H,m),7.16(1H,t,J=7.8Hz),7.22(1H,t,J=7.8Hz),7.32(1H,d,J=7.8Hz),8.43(1H,s).
216	1.03(3H,d,J=6.8Hz),1.50-1.60(1H,m),2.00-2.05(1H,m),2.25-2.40(2H,m),2.41-2.55(1H,m),2.70-2.80(1H,m),3.20-3.40(7H,m),3.47(2H,q,J=5.9Hz),4.75-4.90(1H,br),6.37(1H,s),6.37-6.42(1H,m),6.62(1H,s),6.63-6.75(2H,m),7.16(1H,t,J=7.3Hz),7.23(1H,t,J=7.3Hz),7.32(1H,d,J=7.3Hz),8.42(1H,s).
220	1.81-1.96(4H,m),2.32-2.41(1H,br),2.54-2.67(1H,br),3.06-3.17(4H,m),3.27-3.49(1H,br),3.78(2H,s),4.62-5.01(1H,br),6.13-6.22(1H,m),6.34(1H,s),6.37-6.45(1H,m),6.62-6.73(1H,m),6.82-6.91(1H,m),7.10-7.35(5H,m),5.50-8.64(1H,br).
221	1.02(3H,d,J=5.9Hz),1.45-1.55(1H,m),1.95-2.10(1H,m),2.25-2.50(3H,m),2.65-2.75(2H,m),3.00-3.35(3H,m),3.70-3.80(2H,m),4.70-4.95(1H,m),6.15-6.20(1H,m),6.34(1H,s),6.39(1H,s),6.60-6.70(1H,br),6.80-6.90(1H,br),7.10-7.40(5H,m),8.50-8.60(1H,br).
222	1.02(3H,d,J=5.9Hz),1.45-1.55(1H,m),1.97-2.08(1H,m),2.25-2.60(3H,m),2.65-2.75(2H,m),3.05-3.35(3H,m),3.70-3.80(2H,m),4.65-4.80(1H,m),6.10-6.20(1H,m),6.34(1H,s),6.39(1H,s),6.60-6.70(1H,br),6.80-6.90(1H,br),7.10-7.40(5H,m),8.50-8.60(1H,br).
223	1.04(6H,s),1.69(2H,t,J=6.4Hz),2.44-2.47(1H,br),2.53-2.69(1H,br),2.87-2.95(2H,br),3.17-3.27(3H,m),3.71-3.77(2H,m),4.77-4.98(1H,br),6.11-6.19(1H,m),6.34(1H,s),6.35-6.41(1H,br),6.62-6.73(1H,br),6.83-6.92(1H,br),7.10-7.36(5H,m),8.58(1H,s).
224	1.95-2.09(1H,m),2.27-2.36(1H,m),2.42-2.48(1H,br),2.52-2.58(1H,br),3.11-3.20(1H,m),3.23-3.33(2H,m),3.35-3.51(2H,m),3.58-3.66(1H,m),3.74(2H,d,J=3.9Hz),4.48-5.11(1H,br),6.21-6.26(1H,m),6.34(1H,s),6.44-6.52(1H,br),6.65-6.76(1H,br),6.83-6.92(1H,m),7.12(1H,s),7.16-7.34(9H,m),8.54-8.63(1H,b,r).
225	0.86(3H,t,J=7.3Hz),0.97(3H,s),1.34-1.44(2H,m),1.61-1.76(2H,m),2.42-2.48(1H,br),2.52-2.57(1H,br),2.85-2.97(2H,m),3.15-3.27(3H,m),3.74(2H,d,J=4.4Hz),4.70-5.03(1H,br),6.11-6.20(1H,m),6.34(1H,s),6.36-6.45(1H,br),6.62-6.74(1H,br),6.82-6.95(1H,m),7.10-7.34(5H,m),8.53-8.64(1H,br).

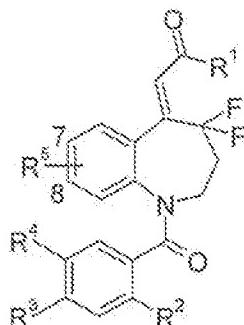
(表1.7 続き)

Ex	NMR
227	1.03(3H,d,J=5.8Hz),1.48-1.60(1H,m),1.99-2.10(1H,m),2.24-2.36(2H,m),2.70-2.81(1H,m),3.00-3.42(5H,m),3.69-3.80(2H,br),4.78-4.82(1H,br),6.39(1H,d,J=7.8Hz),6.43(1H,s),6.62(1H,s),6.65-6.74(2H,m),7.10-7.29(4H,m),7.35(1H,d,J=8.4Hz),8.65(1H,s).
228	1.03(3H,d,J=6.3Hz),1.50-1.60(1H,m),1.95-2.10(1H,m),2.20-2.40(2H,m),2.70-2.80(1H,m),3.00-3.40(5H,m),3.70-3.80(2H,br),4.70-4.95(1H,br),6.39(1H,d,J=7.8Hz),6.43(1H,s),6.62(1H,s),6.65-6.75(2H,m),7.10-7.30(4H,m),7.35(1H,d,J=8.4Hz),8.64(1H,s).
230	0.90(6H,d,J=5.9Hz),2.23-2.50(4H,m),2.55-2.75(1H,br),2.80-3.00(2H,br),3.01-3.20(1H,br),3.25-3.40(1H,m),3.70-3.80(2H,br),4.75-4.90(1H,br),6.30-6.40(1H,m),6.43(1H,s),6.60(1H,s),6.68(1H,d,J=8.3Hz),6.72(1H,d,J=6.8Hz),7.10-7.30(4H,m),7.35(1H,d,J=7.4Hz),8.63(1H,s).
238	2.23(3H,s),2.33-2.46(1H,br),2.54-2.79(1H,br),2.98-3.27(1H,br),4.62-4.97(1H,br),6.24(1H,s),6.37(1H,d,J=2.4Hz),7.07-7.54(6H,m),7.75-7.92(2H,m),8.05(1H,s).
243	1.20-1.85(6H,m),2.22(3H,s),2.25-2.90(5H,m),3.00-4.35(5H,m),4.45-4.70(1H,m),4.75-4.90(1H,br),6.33(1H,d,J=2.5Hz),6.39(1H,s),6.98(1H,d,J=7.8Hz),7.00-7.12(1H,br),7.16(1H,t,J=7.1Hz),7.25(1H,t,J=7.3Hz),7.37(1H,d,J=7.4Hz),7.57(1H,d,J=7.8Hz),7.83(1H,s),8.38(1H,d,J=2.4Hz),8.40-8.55(1H,m).
244	1.20-1.75(6H,m),2.22(3H,s),2.30-2.30(2H,m),2.65-3.01(3H,m),3.20-3.40(3H,m),3.70-3.80(1H,m),4.07(1H,s),4.54(0.5H,t,J=5.4Hz),4.63(0.5H,t,J=5.4Hz),4.65-4.80(1H,br),6.33(1H,d,J=2.5Hz),6.40(1H,s),6.98(1H,d,J=7.8Hz),7.00-7.10(1H,br),7.17(1H,dt,J=1.5,7.8Hz),7.25(1H,dt,J=1.0,7.8Hz),7.37(1H,d,J=7.3Hz),7.57(1H,d,J=7.8Hz),7.83(1H,s),8.38(1H,d,J=2.5Hz),8.47-8.60(1H,br).

以下、表1.8に本発明化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や、実施例記載の方法、及び当業者にとって自明である方法、あるいはこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

なお、表中「No」は化合物番号を示す。

(表18)

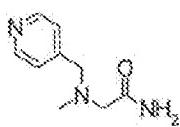
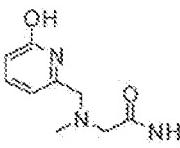
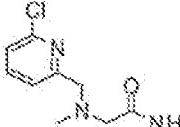
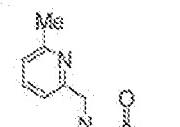
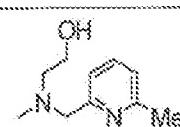
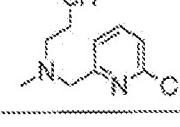
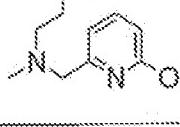
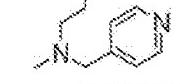
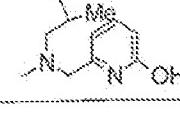


No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A1	-NH-(4-HO ₂ C-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A2	-NH-(2-HO ₂ C-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A3	-NH-(4-Me ₂ N-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A4	-NH-(4-cyano-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A5	-NH-(3-F ₃ C-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A6	-NH-(2-MeO-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A7	-NH-(2-F-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A8	-NHCH ₂ -(2-H ₂ NOC-Ph)	Cl	3-Me-pra	H	H
A9	-NH-(6-HO-3-py)	Cl	3-Me-pra	H	H
A10	-NH-(6-Cl-pyridazin-3-yl)	Cl	3-Me-pra	H	H
A11	-NH-(6-Me-2-py)	Cl	3-Me-pra	H	H
A12	-NH-(5-H ₂ NOC-2-py)	Cl	3-Me-pra	H	H
A13	-NH-(2-thia)	Cl	3-Me-pra	H	H
A14	-NH-(1-Me-2-imid)	Cl	3-Me-pra	H	H
A15	-NH-(pyrazin-2-yl)	Cl	3-Me-pra	H	H
A16	-N(Me)-(6-HO-3-py)	Cl	3-Me-pra	H	H
A17	-NHCH ₂ -(4-H ₂ NOC-2-py)	Cl	3-Me-pra	H	H
A18	-N(Me)CH ₂ -(3-py)	Cl	3-Me-pra	H	H
A19	-NHCH ₂ -(4-F-2-py)	Cl	3-Me-pra	H	H
A20	-NHCH ₂ -(pyrimidin-2-yl)	Cl	3-Me-pra	H	H
A21	2-H ₂ NOC-pyrr	Cl	3-Me-pra	H	H
A22	2-H ₂ NOC-pipe	Cl	3-Me-pra	H	H

(表18 続き)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A23		Cl	3-Me-pra-	H	H
A24		Cl	3-Me-pra-	H	H
A25		Cl	3-Me-pra-	H	H
A26		Cl	3-Me-pra-	H	H
A27		Cl	3-Me-pra-	H	H
A28		Cl	3-Me-pra-	H	H
A29		Cl	3-Me-pra-	H	H
A30		Cl	3-Me-pra-	H	H
A31		Cl	3-Me-pra-	H	H
A32		Cl	3-Me-pra-	H	H

(表18 続き)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A33		Cl	3-Me-pra-	H	H
A34		Cl	3-Me-pra-	H	H
A35		Cl	3-Me-pra-	H	H
A36		Cl	3-Me-pra-	H	H
A37		Cl	3-Me-pra-	H	H
A38		Cl	3-Me-pra-	H	H
A39		Cl	3-Me-pra-	H	H
A40		Cl	3-Me-pra-	H	H
A41		Cl	3-Me-pra-	H	H

(表18 続き)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A42		Cl	3-Me-pra-	H	H
A43		Cl	3-Me-pra-	H	H
A44	-NHCH ₂ -(2-py)	Br	3-Me-pra-	H	H
A45	-NH(CH ₂) ₂ OH	Br	3-Me-pra-	H	H
A46	-NHCH ₂ CONH ₂	Br	3-Me-pra-	H	H
A47	-NH ₂	Br	3-Me-pra-	H	H
A48	-NHCH ₂ -(2-py)	Me	3-Me-pra-	H	H
A49	-NH(CH ₂) ₂ OH	Me	3-Me-pra-	H	H
A50	-NHCH ₂ CONH ₂	Me	3-Me-pra-	H	H
A51	-NH ₂	Me	3-Me-pra-	H	H
A52	-NH(CH ₂) ₂ OH	Me	pyrr-	H	H
A53	-NHCH ₂ -(6-HO-2-py)	Me	pyrr-	H	H
A54	-NHCH ₂ -(2-py)	Me	pyrr-	H	H
A55	-N((CH ₂) ₂ OH) ₂	Me	pyrr-	H	H
A56	-NH ₂	Me	pyrr-	H	H
A57	-NHCH ₂ CONH ₂	Me	3-Me-pyrr-	H	H
A58	-NHCH ₂ -(2-py)	Me	3-Me-pyrr-	H	H
A59	-NH ₂	Me	3-Me-pyrr-	H	H
A60	-NH(CH ₂) ₂ OH	Me	3-Me-pyrr-	H	H
A61	-NHCH ₂ CONH ₂	Me	3,3-diF-pyrr-	H	H
A62	-NHCH ₂ CONH ₂	Me	3,4-diMe-pyrr-	H	H
A63	-NH ₂	Me	3,3-diF-pyrr-	H	H
A64	-NH ₂	Me	3,4-diMe-pyrr-	H	H
A65	-NHCH ₂ -(6-HO-2-py)	CF ₃	3-Me-pra-	H	H
A66	-NHCH ₂ -(6-Me-2-py)	CF ₃	3-Me-pra-	H	H
A67		CF ₃	3-Me-pra-	H	H

(表18 続き)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A68	-NHCH ₂ -(6-HO-2-py)	CF ₃	3-Me-pra-	H	H
A69	-N((CH ₂) ₂ OH) ₂	CF ₃	3-Me-pra-	H	H
A70	-NHCH ₂ -(6-HO-2-py)	CF ₃	pyrr-	H	H
A71	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	pyrr-	H	H
A72	-N((CH ₂) ₂ OH) ₂	CF ₃	pyrr-	H	H
A73	-N((CH ₂) ₂ OH) ₂	Cl	3-Me-pyrr-	H	H
A74	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	2-H ₂ NOC-pyrr-	H	H
A75	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-HO-pipe-	H	H
A76	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-HO-pipe-	H	H
A77	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-MeO-pyrr-	H	H
A78	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-MeO-pyrr-	H	H
A79	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	4-NC-pipe-	H	H
A80	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3,4-diMe-pyrr-	H	H
A81	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	2,4-diMe-pyrr-	H	H
A82	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl		H	H
A83	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl		H	H
A84	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl		H	H
A85	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃		H	H
A86	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃		H	H
A87	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pra-	H	7-Me
A88	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pyrr-	H	7-Me
A89	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pra-	H	7-Cl
A90	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pyrr-	H	7-Cl

(表1.8 続き)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A91	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pra	H	7-Me
A92	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	7-Me
A93	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pra	H	7-Cl
A94	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	7-Cl
A95	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pra	H	8-Me
A96	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pyrr	H	8-Me
A97	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pra	H	8-Cl
A98	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	3-Me-pyrr	H	8-Cl
A99	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pra	H	8-Me
A100	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	8-Me
A101	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pra	H	8-Cl
A102	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	8-Cl
A103	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	H	3-Me-pra-	H
A104	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	H	3-Me-pyrr-	H
A105	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	H	3-Me-pyrr-	H
A106	-NHCH ₂ -(2-py)	Cl	H	pyrr-	H
A107	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	H	3-Me-pra-	H
A108	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	H	3-Me-pyrr-	H
A109	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	H	3-Me-pyrr-	H
A110	-NHCH ₂ -(2-py)	CF ₃	H	pyrr-	H
A111	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	3,3-diF-pyrr	H	H
A112	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3,3-diF-pyrr	H	H
A113	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	3,3-diF-pyrr	H	H
A114	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3,3-diF-pyrr	H	H
A115	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	3-CF ₃ -pyrr	H	H
A116	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3-CF ₃ -pyrr	H	H
A117	-NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	3-CF ₃ -pyrr	H	H
A118	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-CF ₃ -pyrr	H	H

(表18 続き)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A119	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	2,5-dihydropyrrol-1-yl	H	H
A120	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	2,5-dihydropyrrol-1-yl	H	H
A121	-NH ₂	Cl	2,5-dihydropyrrol-1-yl	H	H
A122	-NH(CH ₂) ₂ OH	Cl	3,4-diMe-1-pyrr	H	H
A123	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3,4-diMe-1-pyrr	H	H
A124	-NH ₂	Cl	3,4-diMe-1-pyrr	H	H
A125	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl		H	H
A126	-NH ₂	Cl		H	H
A127	-NHCH ₂ CONH ₂	Cl	3,4-diHO-1-pyrr	H	H
A128	-NH ₂	Cl	3,4-diHO-1-pyrr	H	H
A129	-NH -(3-HOCH ₂ -(E)-CH=CH-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A130	-NH -(3-HO ₂ C-(E)-CH=CH-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A131	-NH -(3-Ph-(E)-CH=CH-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A132	-NH -2-(5-H ₂ NOC-(E)-CH=CH-Py)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A133	OMe	CF ₃	H ₂ N-(Ac)N-	H	H
A134	OEt	CF ₃	H ₂ N-(Ac)N-	H	H
A135	OEt	CF ₃	H ₂ N-(Boc)N-	H	H
A136	OiPr	CF ₃	H ₂ N-(Boc)N-	H	H
A137	OEt	Cl	H ₂ N-(Boc)N-	H	H
A138	OiPr	Cl	H ₂ N-(Boc)N-	H	H
A139	OEt	CF ₃	H ₂ N-HN-	H	H
A140	OiPr	CF ₃	H ₂ N-HN-	H	H
A141	OEt	Cl	H ₂ N-HN-	H	H
A142	OiPr	Cl	H ₂ N-HN-	H	H

(表1.8 続き)

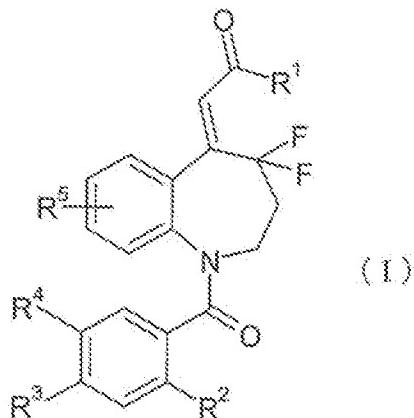
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A143	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-Me-pra	Me	H
A144	-NH ₂	CF ₃	3-Me-pra	Me	H
A145	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-Me-pra	F	H
A146	-NH ₂	CF ₃	3-Me-pra	F	H
A147	-NHCH ₂ CONH ₂	CF ₃	3-Me-pyrr	F	H
A148	-NH ₂	CF ₃	3-Me-pyrr	F	H
A149	-NH ₂	CF ₃	3-Me-pyrr	Me	H
A150	-NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A151	-NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A152	-NH-(3-Me-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A153	-NH-(4-HOCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A154	-NH-(3-HOCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A155	-NH-(4-MeOCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A156	-NHCH ₂ -(4-H ₂ NOC-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A157	-NH-(3-Ms-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A158	-NH-(3-Ac-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A159	-NHCH ₂ -(4-H ₂ NO ₂ S-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A160	-NH-(2-HO-eHex)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A161	-NH-(3-H ₂ NOCCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A162	-NH-(3-H ₂ NOC(CH ₂) ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A163	-NH-(3-H ₂ NOC-(E)-CH=CH-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A164	-NH-(3-AcNH-Ph)	CF ₃	3-Me-pra	H	H
A165	-NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A166	-NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A167	-NH-(3-Me-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A168	-NH-(4-HOCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A169	-NH-(3-HOCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A170	-NH-(4-MeOCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H

(表18 続き)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A171	-NH-(3-Ms-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A172	-NH-(3-Ac-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A173	-NHCH ₂ (4-H ₂ NO ₂ S-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A174	-NH-(2-HO-cHex)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A175	-NH-(3-H ₂ NOCCH ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A176	-NH-(3-H ₂ NOC(CH ₂) ₂ -Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A177	-NH-(3-H ₂ NOC-(E)-CH=CH-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A178	-NH-(3-AcNH-Ph)	CF ₃	3-Me-pyrr	H	H
A179	-NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A180	-NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A181	-NH-(3-Me-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A182	-NH-(4-HOCH ₂ -Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A183	-NH-(3-HOCH ₂ -Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A184	-NH-(4-MeOCH ₂ -Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A185	-NH-(3-Ms-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A186	-NH-(3-Ac-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A187	-NHCH ₂ (4-H ₂ NO ₂ S-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A188	-NH-(2-HO-cHex)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A189	-NH-(3-H ₂ NOCCH ₂ -Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A190	-NH-(3-H ₂ NOC(CH ₂) ₂ -Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A191	-NH-(3-H ₂ NOC-(E)-CH=CH-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H
A192	-NH-(3-AcNH-Ph)	Cl	3-Me-pyrr	H	H

請求の範囲

1. 一般式 (I) で示される 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラビドロ-5H-1-ベンゾアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。

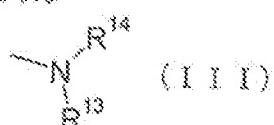
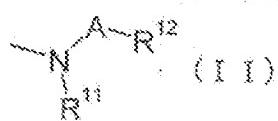
R¹: -OH、-O-低級アルキル、又は置換されていてもよいアミノ。

R²: 1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、又はハロゲン。

R³、R⁴: 一方が、-H、低級アルキル、又はハロゲン。他方が、置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基、又は置換されていてもよい芳香族環状アミノ基。

R⁵: -H、低級アルキル、又はハロゲン。]

2. R¹が-OH、-O-低級アルキル、式 (II) で示される基、又は式 (III) で示される基である請求の範囲 1 記載の化合物。



[式中の記号は以下の意味を示す。

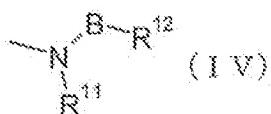
A: 単結合、低級アルキレン、又は低級アルキレン-C(=O)-。

R^{11} : -OH、-O-低級アルキル、-CO₂H、-CO₂-低級アルキル、及び1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイルからなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、又は-H。

R^{12} : (1) Aが単結合、又は低級アルキレンを示すとき、それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、若しくは非芳香族ヘテロ環、あるいは-H、-OH、-O-低級アルキル、-CO₂H、-CO₂-低級アルキル、又は1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル。

(2) Aが低級アルキレン-C(=O)-を示すとき、

式(I I I)で示される基、又は式(I V)で示される基。



B: 単結合、又は低級アルキレン。

R^B 、 R^{14} : 置換する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基。】

3. R^1 が一般式(I I)で示される基、又は一般式(I I I)で示される基である請求の範囲2記載の化合物。

4. R^2 が置換されていてもよい非芳香族環状アミノ基、又は置換されていてもよい芳香族環状アミノ基であり、 R^4 が-H、低級アルキル、又はハロゲンであり、 R^5 が-Hである請求の範囲3記載の化合物。

5. R^4 が-Hである請求の範囲4記載の化合物。

6. 請求の範囲1乃至5記載の化合物のうち、

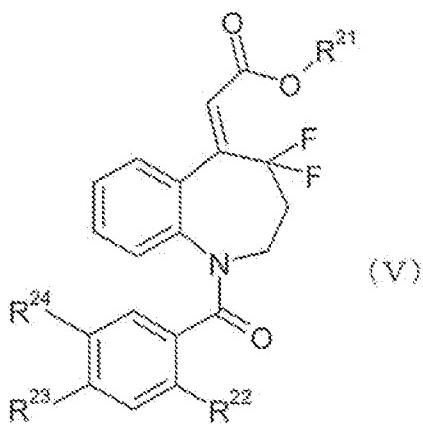
(2Z)-2-(1-[2-クロロ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-5-イリデン)-N-(ビリジン-2-イルメチル)アセトアミド；

- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-[1-(2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン]アセトアミド；
- (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-[(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；
- (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-[(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；
- (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-{1-(2-クロロ-4-[(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]ベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；
- (2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-{1-(2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]ベンゾイル)-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド；
- (2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフル

オロメチル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド;

(2Z)-N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-[1-{4-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド;若しくは、
(2Z)-2-{4,4-ジフルオロ-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン-5-イリデン}アセトアミド、又はその製薬学的に許容される塩。

7. 請求の範囲 1 記載のいずれかの化合物を有効成分とする医薬。
8. 中枢性尿崩症治療剤又は夜間頻尿治療剤である請求の範囲 7 記載の医薬。
9. アルギニンバゾプレシン V₂受容体作動薬である請求の範囲 7 記載の医薬。
10. 一般式 (V) で示される 4,4-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼビン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は以下の意味を示す。

R²¹: 低級アルキル。

R²²: クロロ又はトリフルオロメチル。

R²³、R²⁴: 一方が、-H。他方が、保護されていてもよいヒドラジノ基。]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JPO2/11842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl? C07D223/16, 401/12, 401/14, 403/10, 403/12, 403/14, 409/14,
417/14, 401/06, 403/06, 405/14, A61K31/55, A61F7/12, 13/00,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl? C07D223/16, 401/12, 401/14, 403/10, 403/12, 403/14, 409/14,
417/14, 401/06, 403/06, 405/14, A61K31/55, A61F7/12, 13/00,
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/22591 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 26 June, 1997 (26.06.97), Full text & JP 10-81668 A Full text & AU 9711109 A & EP 87736 A1 & BR 9612126 A & CN 1209121 A & MX 9804849 A & TW 359669 A & US 6096736 A & KR 2000064406 A	1-10
A	EP 716093 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 June, 1996 (12.06.96), Full text & WO 95/06035 A1 & AU 9475084 A & TW 266207 A & FI 9600867 A & NO 9500722 A & CN 1129934 A & US 5710150 A & CN 1198437 A	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search:
08 January, 2003 (08.01.03)

Date of mailing of the international search report:
21 January, 2003 (21.01.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer:

Faxsimile No.:

Telephone No.:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11842

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-221475 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 August, 1997 (26.08.97), Full text (Family: none)	1-10
A	EP 620003 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 19 October, 1994 (19.10.94), Full text & WO 94/06582 A1 & JP 6-211800 A & CN 1098716 A & CN 1183277 A & AU 9351614 A & TW 270927 A & US 5753644 A	1-10

A. 発明の属する分野(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D223/16, 401/12, 401/14, 403/10, 403/12,
403/14, 409/14, 417/14, 401/06, 403/06, 405/14, A61K31/55,
A61P7/12, 13/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D223/16, 401/12, 401/14, 403/10, 403/12,
403/14, 409/14, 417/14, 401/06, 403/06, 405/14, A61K31/55,
A61P7/12, 13/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN),
BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/22591 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED) 1997. 06. 26, 全文 & JP 10-81668 A, 全文 & AU 9711109 A & EP 87736 A1 & BR 9612126 A & CN 1209121 A & MX 9804849 A & TW 359669 A & US 6096736 A & KR 2000064406 A	1-10
A	EP 716083 A1 (YAMANDUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1996. 06. 12, 全文 & WO 95/06035 A1 & AU 9475084 A & TW 266207 A & FI 9600867 A & NO 9600722 A & CN 1129934 A & US 5710150 A & CN 1198437 A	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「R」国際出願日前の出版物または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に発明を掲載する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に當及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「Z」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08.01.03	国際調査報告の発送日 21.01.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8916 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 藤下清一 4P 3939 電話番号 03-3561-1101 内線 3490

C(続表) 説明すると認められる文書		
引用文書の カテゴリー	引用文書名 及び一部の箇所が要述するときは、その要述する箇所の表示	要述する 請求の範囲の番号
A	JP 9-221476 A (山之内製薬株式会社) 1997. 08. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-10
A	EP 620003 A1 (UTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1994. 10. 19, 全文 & WO 94/08682 A1 & AU 9351614 A & JP 6-211800 A & TW 270927 A & CN 1098716 A & US 5753644 A & CN 1183277 A	1-10